

J100/6937

PCT/JP00/00937

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

05.10.00

12/4

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

2000年 7月11日

REC'D 28 NOV 2000

WIPO PCT

出願番号
Application No.

特願2000-123456

出願人
Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

4

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

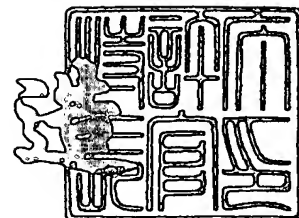
2000年11月10日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及

川

耕



出証番号 出証特2000-3092626

【書類名】 特許願
【整理番号】 B00179
【提出日】 平成12年 7月11日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D215/08
【発明の名称】 アミン誘導体
【請求項の数】 17
【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県川西市丸山台 2丁目2番地40

【氏名】 加藤 金芳

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市鉢塚3丁目3番5-204号

【氏名】 寺内 淳

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

【氏名】 鈴木 伸宏

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スクエアB棟
305号

【氏名】 竹河 志郎

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第286939号

【出願日】 平成11年10月 7日

【整理番号】 A99181

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

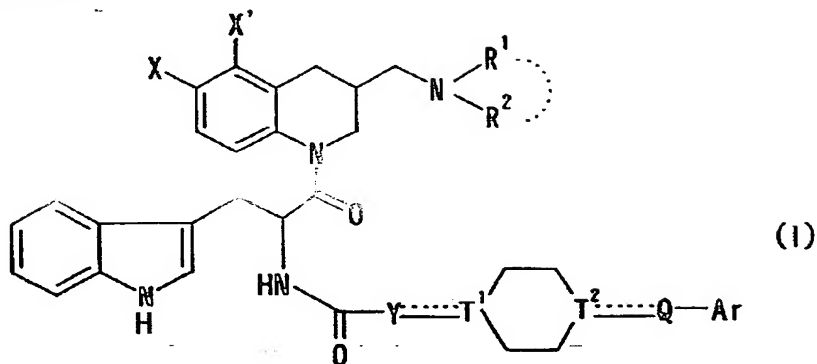
【書類名】明細書

【発明の名称】アミン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



【式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを、XおよびX'の少なくとも一方はフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

R^1 および R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；

YおよびQは同一または異なって結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

T^1 および T^2 は同一または異なって $=C(R^9)-$ (R^9 は水素原子、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを示す)、 $=N-$ または $=C=$ を示し；

・・・は単結合または二重結合を示し；

Arは置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。ただし、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキシ

-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよび1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジノカルボキサミドを除く]で表される化合物またはその塩。

【請求項2】XおよびX'が同一または異なって水素原子、フッ素原子または塩素原子、XおよびX'の少なくとも一方がフッ素原子または塩素原子；

T¹およびT²が同一または異なって=CH-または=N-；

...が単結合；

Arが置換基を有していてもよい芳香族基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】Xがフッ素原子または塩素原子であり、X'が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項4】R¹およびR²がそれぞれC₁₋₆アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項5】YおよびQで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-（R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル）およびハロゲン化されていてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】Yが結合手またはC₁₋₂アルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項7】Qが-CO-である請求項1記載の化合物。

【請求項8】T¹が=CH-であり、T²が=N-である請求項1記載の化合物。

【請求項9】Arが置換基を有していてもよい単環式芳香族基である請求項1記載の化合物。

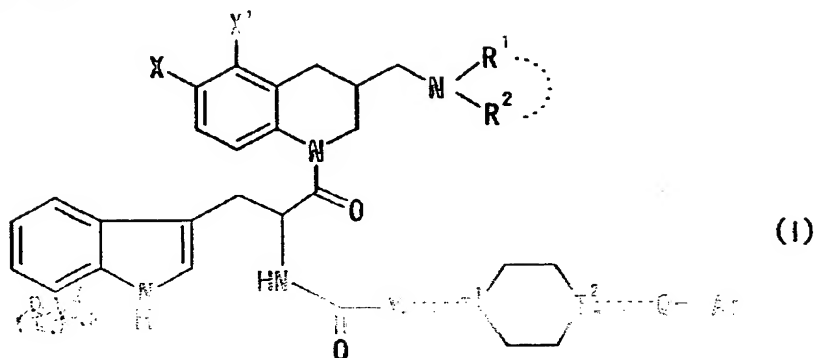
【請求項10】Arが置換基を有していてもよい縮合芳香族基である請求項1記載の化合物。

【請求項11】Arが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニルである請求項9記載の化合物。

【請求項 1 2】 請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 1 3】 式

【化 2】



【式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを、XおよびX'の少なくとも一方はフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

R¹およびR²は水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；

YおよびQは同一または異なって結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

T¹およびT²は同一または異なって=C(R⁹)- (R⁹は水素原子、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルキルを示す)、=N-または=C=を示し；

・・・は単結合または二重結合を示し；

Arは置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよいC₃₋₉シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。ただし、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよび1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-

クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項 1 4】ソマトスタチン受容体結合阻害剤である請求項 1 3 記載の組成物。

【請求項 1 5】ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体結合阻害剤である請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 1 6】ソマトスタチン受容体作動薬である請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 1 7】ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体作動薬である請求項 1 6 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規アミン誘導体に関する。さらに詳しくは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、ソマトスタチンに関与する疾患等の予防・治療に有効な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

ソマトスタチン(somatostatin)は、成長ホルモン抑制因子(somatotropin release inhibiting factor; SRIF)として、1973年に見出された。

また、ソマトスタチンの受容体には現在までに5個のサブタイプが見出されており、それぞれSSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4およびSSTR5と命名されている(例、Endocrinology、136巻、3695-3697頁、1995年、Trends in Pharmacological Sciences、87-94頁、18巻、1997年、Life Science、57巻、1249-1265頁、1995年等)。

ソマトスタチンは生体内において、種々のホルモン、増殖因子、生理活性物質の産生・分泌に対して抑制的に働くことが知られている。ソマトスタチンが抑制的に働くホルモンには、成長ホルモン(GH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プ

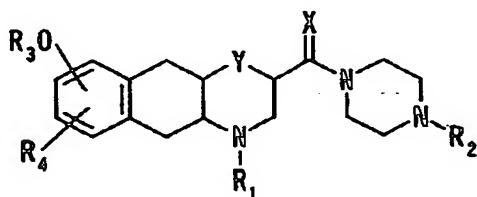
ロラクチン、インスリン、グルカゴンなどがある。このためソマトスタチンは内分泌系、外分泌系、神経系などにおいて多彩な機能を有し、ソマトスタチンを標的とした医薬品の開発が積極的に進められている(例、Endocrinology、136巻、3695-3697頁、1995年、Trends in Pharmacological Sciences、87-94頁、18巻、1997年等)。

ソマトスタチンに起因する疾患としては、糖尿病などの生活習慣病、中枢神経系疾患、免疫系疾患、ホルモン依存性腫瘍などが挙げられる。ソマトスタチンそのもの、またはその類縁体を医薬品として開発する試みもなされており、例えば、ソマトスタチン受容体作動薬として知られているオクトレオタイド(octreotide)はホルモン性腫瘍の治療薬として市販されている。

【0003】

ソマトスタチン受容体結合作用、特に選択的SSTR1アンタゴニスト作用を有するとして、式

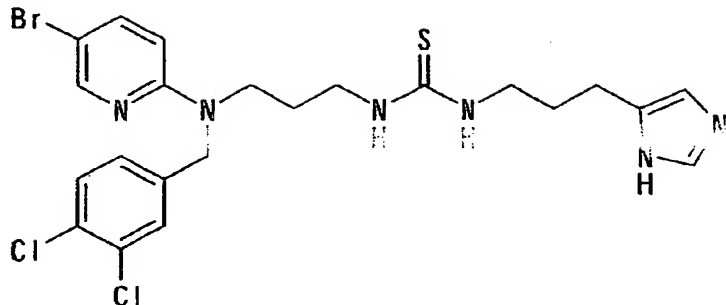
【化3】



〔式中、XはOまたはH、Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{S}-$ 、 R_1 はHまたは C_{1-4} アルキル、 R_2 はH、ベンジル等、 R_3 はH、 C_{1-4} アルキル等、 R_4 は水素原子またはハロゲンを示す〕で表される化合物が知られている(WO97/03054)。

選択的SSTR4結合作用を有し、緑内障治療作用が期待されるとして、式

【化4】

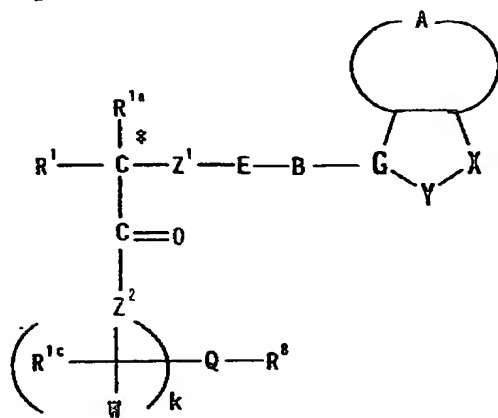


で表される化合物が知られている (J. Am. Chem. Soc., 120巻, 1868-1873頁, 1998年, WO 97/43278)。

【0004】

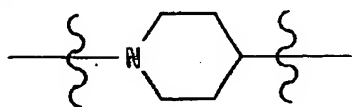
ソマトスタチン受容体結合作用、特に選択的SSTR2アゴニスト作用を有すると
して、式

【化5】



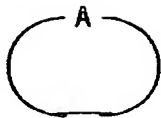
〔式中、 R^1 は C_{1-10} アルキルなどを、 R^{1a} はHなどを、 Z^1 は $-O-$ などを、Eは $-SO_2-$ などを、Bは

【化6】



などを、

【化 7】



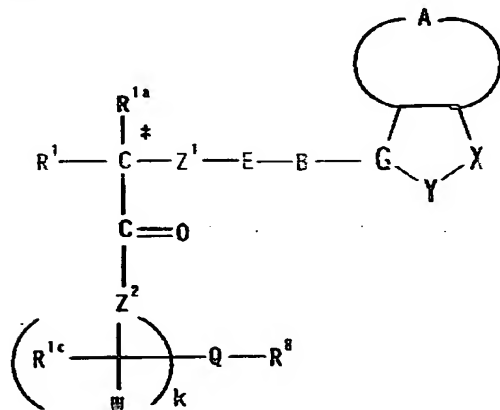
は、芳香族または非芳香族 5-6 員環を、G は N、CH または C を、Y は -C(O)-などを、X は -N(R¹¹)- (R¹¹ は H などを示す) などを、

【化 8】



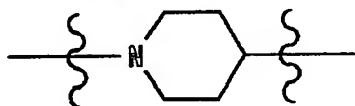
は、5-10 員縮合アリールなどを、Z² は -O-などを、R^{1c} は H などを、W は H などを、k は 0 または 1 を、Q は -(CH₂)_x-V-(CH₂)_y- (x および y は、それぞれ 0、1、2、3、4、5、6 を、V は芳香族 6-12 員単環性または 2 環性環系などを示す) などを、R⁸ は H などを示す] で表される化合物 (WO 98/44921) ; および式

【化 9】



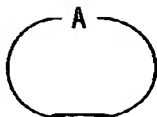
[式中、R¹ は C₁₋₁₀ アルキルなどを、R^{1a} は H などを、Z¹ は -O-などを、E は -SO₂-などを、B は

【化 10】



などを、

【化 1 1】



は、芳香族または非芳香族 5-6 員環を、G は N、CH または C を、Y は -C(O)-などを、X は -N(R¹¹)- (R¹¹ は H などを示す) などを、

【化 1 2】



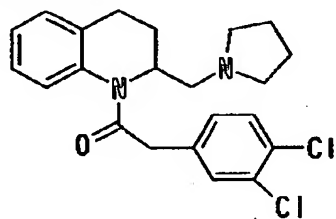
は、5-10 員縮合アリールなどを、Z² は -O-などを、R^{1c} は H などを、W は H などを、k は 0 または 1 を、Q は -(CH₂)_x-V-(CH₂)_y- (x および y は、それぞれ 0、1、2、3、4、5、6 を、V は 1~4 個の窒素原子および 0~2 個の酸素または硫黄原子を含む C₃₋₁₀ 飽和、部分飽和または芳香族単環性または 2 環性環系などを示す) などを、R⁸ は H などを示す] で表される化合物 (WO 98/45285) が知られている。

【0005】

一方、アミン誘導体としては、以下の化合物が知られている。

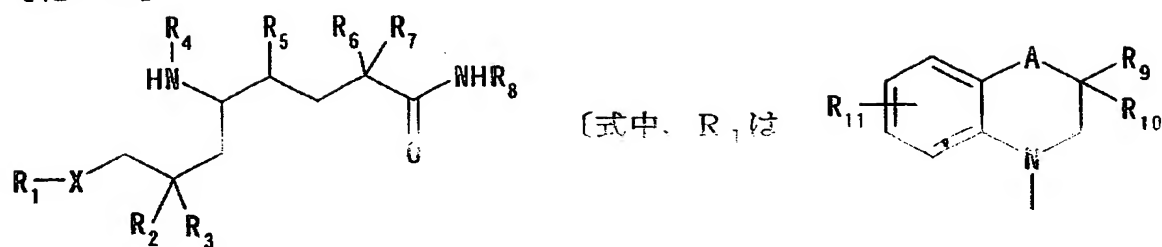
1) J. Med. Chem., 34 巻、2624-2633 頁、1991 年には、弱い鎮痛作用を有すると
して、下式で表される化合物が記載されている。

【化 1 3】



2) 特開平 8-176087 号公報には、高血圧処置に有用として記載されている式

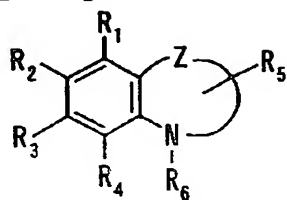
【化 14】



(Aは直接の結合、メチレン、エチレン、イミノ、オキシまたはチオ、 R_9 は C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ- C_{1-4} アルキル等、 R_{10} は水素または C_{0-4} アルキル、 R_{11} は水素またはハロゲンである)等のアリールアミノ等、Xはカルボニル等、 R_2 および R_3 は水素等、 R_5 はヒドロキシル等、 R_6 は水素等、 R_7 は水素等、 R_8 は脂肪族基等である。)で表される化合物の合成中間体としての、3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンが記載されている。

3) WO 97/12860には、アシル-コエンザイムA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用および脂質過酸化阻害作用を有するとして、式

【化 15】



[式中、 R_1 、 R_2 および R_5 のいずれか1つは、ヒドロキシ、酸性基、アルコキシカルボニルまたは $-NR_9R_{10}$ (R_9 および R_{10} はそれぞれ水素原子または低級アルキルを示す)で表される基で置換されたアルキルまたはアルケニル等、残りの2つは、それぞれ独立して水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシ、 R_2 および R_5 のいずれかは、 $-NHCO R_7$ (R_7 は、アルキル等を示す)で表される基、残りは、水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシ、 R_6 は、アルキル、アルケニル、アルコシアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールアルキル、Zは R_6 で置換された窒素原子、その窒素原子が結合するベンゼン環の炭素原子およびその炭素原子と隣接する炭素原子と一緒にあって5員環または6員環を形成する連結基を示す。]で

表されるヘテロ環誘導体またはその医薬上許容され得る塩が記載されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

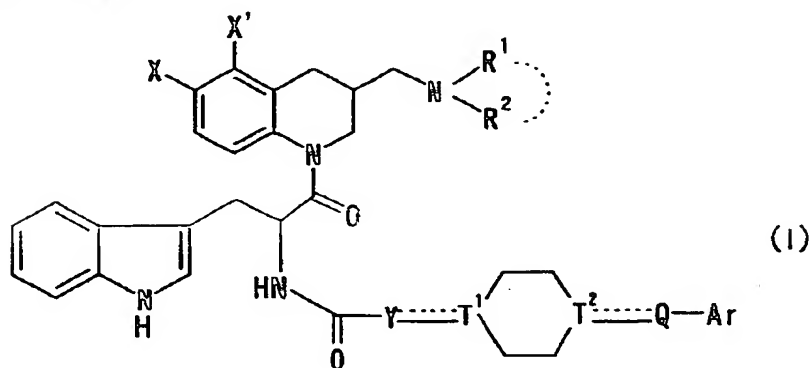
従来のソマトスタチンおよびその類縁体はいずれもペプチドであって、経口吸収性、体内動態等に問題があり、医薬として満足すべきものではない。従来の公知化合物とは化学構造が異なり、ソマトスタチン受容体サブタイプに対して選択的または非選択的親和性、あるいは優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、かつ医薬品として十分満足できる性質を有する化合物の開発が切望されている。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有する化合物につき、種々検討した結果、式

【化16】



〔式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを、XおよびX'の少なくとも一方はフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

R¹およびR²は水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；

YおよびQは同一または異なって結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

T^1 および T^2 は同一または異なって $=C(R^9)-$ (R^9 は水素原子、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを示す)、 $=N-$ または $=C=$ を示し；

$\cdot \cdot \cdot$ は単結合または二重結合を示し；

Arは置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。ただし、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよび1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く]で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と略記することもある〕が、その特異的な構造に基づいて、予想外にも優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、毒性も低い等、医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

【0008】

すなわち、本発明は、

- 1) 化合物(I)；
- 2) XおよびX'が同一または異なって水素原子、フッ素原子または塩素原子、XおよびX'の少なくとも一方がフッ素原子または塩素原子；
- T^1 および T^2 が同一または異なって $=CH-$ または $=N-$ ；
- $\cdot \cdot \cdot$ が単結合；
- Arが置換基を有していてもよい芳香族基である前記1)記載の化合物；
- 3) Xがフッ素原子または塩素原子であり、X'が水素原子である前記1)記載の化合物；
- 4) R^1 および R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキルである前記1)記載の化合物；
- 5) YおよびQで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、 $-O-$ 、 $-S-$

一、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル) およびハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である前記1)記載の化合物；

6) Yが結合手または C_{1-2} アルキレンである前記1)記載の化合物；

7) Qが $-CO-$ である前記1)記載の化合物；

8) T^1 が $=CH-$ であり、 T^2 が $=N-$ である前記1)記載の化合物；

9) Arが置換基を有していてもよい単環式芳香族基である前記1)記載の化合物；

10) Arが置換基を有していてもよい縮合芳香族基である前記1)記載の化合物；

11) Arが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニルである前記9)記載の化合物；

12) 前記1)記載の化合物のプロドラッグ；

13) 化合物(I)を含有してなる医薬組成物；

14) ソマトスタチン受容体結合阻害剤である前記13)記載の組成物；

15) ソマトスタチンサブタイプ2受容体結合阻害剤である前記14)記載の組成物；

16) ソマトスタチン受容体作動薬である前記14)記載の組成物；

17) ソマトスタチンサブタイプ2受容体作動薬である前記16)記載の組成物などに関する。

【0009】

一般式(I)中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを、XおよびX'の少なくとも一方はフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを示す。

XおよびX'が、同一または異なって水素原子、フッ素原子または塩素原子を示し、XおよびX'の少なくとも一方がフッ素原子または塩素原子を示す場合が

好ましい。なかでも、Xがフッ素原子または塩素原子であり、X'が水素原子である場合が好ましい。

XおよびX'で示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としては、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどが挙げられる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、後述の R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、後述の R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0010】

一般式(I)中、 R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-

カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド、C₁₋₆アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0011】

前記「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキ

シ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0012】

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【0013】

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル

、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、後述のArとして例示したものが用いられる。

【0014】

R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

【0015】

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数

が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0016】

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0017】

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「 C_{6-14} アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。

「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「 C_{7-19} アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「 C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

【 0 0 1 8 】

「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；1-,3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピロリル；1-,2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲ

ン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0020】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0021】

R^1 および R^2 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル；さらに好ましくは、メチル、エチル、プロピル；特に好ましくはメチルである。

【0022】

一般式(I)中、YおよびQで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし6個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば-C-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR^δ- ($R^δ$ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル) およびハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基などが挙げられる。

【0023】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0024】

「ハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」における「2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)をそれぞれ有していてもよい

(1) C_{1-6} アルキレン(例えば、-CH₂-、-CF₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CF₃)-、-CH(CH₃)CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂-、-(CH(CH₃))₂-、-(CF₂)₂-、-(CH₂)₂C(C

$\text{H}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3 \text{C}(\text{CH}_3)_2-$ など)；

(2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)；

(3) C_{2-6} アルキニレン、(例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)などが挙げられる。

【0025】

該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-(\text{CF}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2 \text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3 \text{C}(\text{CH}_3)_2-$ など)；

(2) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)；

(3) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{2-6} アルキニレン、(例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)；

(4) $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{S}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{SO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{NR}^8(\text{CH}_2)_{w2}-$ ；

(5) $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{CONR}^8(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^8\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{SO}_2\text{NR}^8(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^8\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ ；

(6) $-(\text{CH}_2)_{w5}\text{NR}^8\text{CONR}^{8b}(\text{CH}_2)_{w6}-$ ；

(R^8 は前記と同意義を； R^{8b} は R^8 と同意義を； $w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を； $w3$ および $w4$ は0ないし4の整数を、かつ $w3+w4$ が0ないし4を； $w5$ および $w6$ は0ないし3の整数を、かつ $w5+w6$ が0ないし3を示

す)などが挙げられる。

【 0 0 2 6 】

Yで示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、好ましくは C_{1-2} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義) などであり、さらに好ましくは C_{1-2} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ など)などである。

Qで示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、好ましくは C_{1-2} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義) ; さらに好ましくは $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義) などである。

【 0 0 2 7 】

Yは、好ましくは結合手、 C_{1-2} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ など)、 $-CH_2O-$ などであり、さらに好ましくは結合手または C_{1-2} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ など)などである。

Qは、好ましくは結合手、 C_{1-2} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ など)、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義) ; さらに好ましくは結合手、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義) などであり、とりわけ $-CO-$ が好ましい。

【 0 0 2 8 】

一般式 (I) 中、 T^1 および T^2 は同一または異なって $=C(R^9)-$ (R^9 は水素原子、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを示す)、 $=N-$ または $=C=$ を示す。

R^9 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」において例示したものが用いられる。

T^1 および T^2 は、好ましくは同一または異なって $=CH-$ または $=N-$ を示す。なかでも、 T^1 が $=CH-$ であり、 T^2 が $=N-$ である場合が好ましい。

また、 T^1 が $=N-$ であり、 T^2 が $=CH-$ である場合、 T^1 および T^2 がともに $=N-$ である場合も好ましい。

一般式 (I) 中、 $\cdot \cdot \cdot$ は、単結合または二重結合を示すが、とりわけ単結合が好ましい。

【0029】

一般式 (I) 中、Ar で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5 または6員芳香族複素環が挙げられる。

【0030】

「5 または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5 または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

【0031】

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-,3-または4-ピリジル、2-,4-または5-チアゾリル、2-,4-または5-オキサゾリル、3-または4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-,4-または5-ピリミジニル、1-,2-または3-ピロリル、1-,2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

【0032】

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香

族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

【0033】

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1～4個)を含む9ないし14員(好ましくは9または10員)の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミドなどが挙げられる。

【0034】

「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル；2-ナフチル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾチエニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0035】

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン環、ナフタレン環など)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で

形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

【0036】

「環集合芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(3-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；4-フェニルチアゾール-2-イル；4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル；4-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル；5-フェニル-イソチアゾール-4-イル；5-フェニルオキサゾール-2-イル；4-(2-チエニル)フェニル；4-(3-チエニル)フェニル；3-(3-ピリジル)フェニル；4-(3-ピリジル)フェニル；6-フェニル-3-ピリジル；5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル；4-(2-ナフチル)フェニル；4-(2-ベンゾフラニル)フェニル；4,4'-テルフェニルなどが挙げられる。

【0037】

前記した「芳香族基」のなかでも、「単環式芳香族基」および「縮合芳香族基」が好ましい。

該「単環式芳香族基」は、好ましくはフェニル、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジルである。

該「縮合芳香族基」は、好ましくは縮合多環式芳香族複素環基、さらに好ましくは2-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イルである。

【0038】

Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリアルオキシ- C_{1-6} アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリアル- C_{2-6} アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_3 -シクロアルキル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

Arで示される「芳香族基」は、上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0039】

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0040】

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルオキシ」における「 C_{6-14} アリ

ールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

これら「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0041】

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0042】

前記「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^3$ 、 $-CO-OR^3$ 、 $-CO-NR^{3R^4}$ 、 $-CS-NR^{3R^4}$ 、 $-SO_2-R^{3a}$ 、 $-SO-R^{3a}$ 、 $-SO_2-NR^{3R^4}$ [式中、 R^3 は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基； R^{3a} は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii]

）置換基を有していてもよい複素環基； R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し； R^3 と R^4 とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

【0043】

R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
- b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；
- c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
- d) C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい；
- e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル；
- f) C_{7-19} アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

【0044】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、

エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、テオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、5ないし6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、 C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイルなど)、5ないし6員複素環カルバモイル(例、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキ

シカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノル、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、 C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、 C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、5ないし6員複素環カルボニルオキシ(例、ニコチノイルオキシなど)、 C_{6-14} アリールオキシ(例、フェノキシ、ナフトキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0045】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボキサミド」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0046】

R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子が

ら選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i) 芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環または(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【0047】

「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または3-ピロリン、ピロリジン、2-または3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、2-または3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【0048】

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5

ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；1-3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピロリル；1-,2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-ノゾキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾチエニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；例えば、1-,2-または3-ピロリジニル；1-,2-,4-または5-イミダゾリジニル；2-または4-イミダゾリニル；2-,3-または4-ピラゾリジニル；ピペリジノ；2-,3-または4-ピペリジル；1-または2-ピペラジニル；モルホリノ；チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【0049】

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0050】

R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0051】

R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記 R^1 と R^2 とが形成する「置換基を有していてもよい含窒

素複素環」と同様のものが用いられる。

【0052】

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチルなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど）、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、スルファモイルなどである。なかでも、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル（例、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなど）などが好ましい。

【0053】

なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」、「置換基

を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルバモイル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0054】

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6a}$ 、 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$ 〔式中、 R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル； R^6 は前記 R^3 と同意義； R^{6a} は前記 R^{3a} と同意義； R^{6b} は R^4 と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

R^5 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0055】

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド（例、アセチルアミノ）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）などである。

【0056】

なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボキサミド」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」にお

ける「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0057】

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 〔式中、 R^7 は前記 R^3 と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ピバロイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

【0058】

なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0059】

Arで示される「置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキル基」における「 C_{3-9} シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、

シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキル基」における「置換基」としては、例えばオキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0060】

前記した「ハロゲン原子」、「 C_{1-3} アルキレンジオキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「モノ- C_{1-6} アルキルアミノ」、「ジ- C_{1-6} アルキルアミノ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル」、「モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル」、「ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド」、「 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ」、「 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ」、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ」、「モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ」

、「ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ」としては、前記 R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記した置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0061】

「置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキル基」の好適な例としては、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、4-4-ジメチルシクロヘキシル、4-オキソシクロヘキシルなどが挙げられる。

【0062】

Arで示される「置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基」における「3ないし9員飽和複素環基」としては、例えば炭素原子以外に酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1ないし3個）を含む3ないし9員飽和複素環基などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキル基」における置換基と同様のものが用いられる。

該置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

「置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基」の好適な例としては、2-または3-テトラヒドロフラニル；2-、3-または4-テトラヒドロピラニル；1-、2-または3-ピロリジニル；1-、2-、3-または4-ピペリジニルなどが挙げられる。

られる。

【0063】

Arで示される「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素

などが挙げられる。

【0064】

Arは、好ましくは「置換基を有していてもよい芳香族基」、さらに好ましくは「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」または「置換基を有していてもよい縮合芳香族基」である。

ここで、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」における「単環式芳香族基」は、好ましくはフェニル、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジルである。

また、「置換基を有していてもよい縮合芳香族基」における「縮合芳香族基」は、好ましくは縮合多環式芳香族複素環基、さらに好ましくは2-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イルである。

「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」および「置換基を有していてもよい縮合芳香族基」における「置換基」は、好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる1または2個である。

【0065】

Arは、特に好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいフェニル、インドール-2-イルまたはインドール-3-イルである。

とりわけ、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニルが好ましい。

【0066】

化合物(I)の好適な例としては、例えば以下の化合物が挙げられる。

1) XまたはX'のいずれか一方がフッ素原子であり、他方が水素原子；

R^1 および R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）；

Yが結合手または C_{1-2} アルキレン；

Q が結合手、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ または $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義) ;

T^1 が $=CH-$ 、 T^2 が $=N-$;

$\cdot \cdot \cdot$ が単結合 ; かつ

Ar が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を、それぞれ 1 または 2 個有していてもよい単環式芳香族基 (好ましくはフェニル、2-または 3-チエニル、2-、3-または 4-ピリジル) または縮合芳香族基 (好ましくは 2-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イル) である化合物。

2) X が塩素原子であり、X' が水素原子 ;

R^1 および R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキル (好ましくはメチル) ;

Y が C_{1-2} アルキレン ;

Q が結合手、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ または $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義) ;

T^1 が $=CH-$ 、 T^2 が $=N-$;

$\cdot \cdot \cdot$ が単結合 ; かつ

Ar が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を、それぞれ 1 または 2 個有していてもよい単環式芳香族基 (好ましくはフェニル、2-または 3-チエニル、2-、3-または 4-ピリジル) または縮合芳香族基 (好ましくは 2-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イル) である化合物。

3) X が水素原子であり、X' が塩素原子 ;

R^1 および R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキル (好ましくはメチル) ;

Y が結合手または C_{1-2} アルキレン ;

Q が結合手、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ または $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義) ;

T^1 が $=CH-$ 、 T^2 が $=N-$;

・・・が単結合；かつ

Arが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を、それぞれ1または2個有していてもよい単環式芳香族基（好ましくはフェニル、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジル）または縮合芳香族基（好ましくは2-ベンゾチエニル、2-ベンソフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イル）である化合物。

4) Xが塩素原子であり、X'が水素原子；

R^1 および R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）；

Yが結合手；

Qが結合手、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ または $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ （記号は前記と同意義）；

T^1 が $=CH-$ 、 T^2 が $=N-$ ；

・・・が単結合；かつ

Arが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を、それぞれ1または2個有していてもよい単環式芳香族基（好ましくはフェニル、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジル）または縮合芳香族基（好ましくは2-ベンゾチエニル、2-ベンソフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イル）である化合物。

5) Xが塩素原子であり、X'が水素原子；

R^1 および R^2 がそれぞれ C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）；

Yが結合手；

Qが結合手、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ または $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ （記号は前記と同意義）；

T^1 が $=N-$ 、 T^2 が $=CH-$ ；

・・・が単結合；かつ

Arが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を、それぞれ1または

2個有していてもよい単環式芳香族基（好ましくはフェニル、2-または3-チエニル、2-, 3-または4-ピリジル）または縮合芳香族基（好ましくは2-ベンゾチエニル、2-ベンソフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イル）である化合物。

【0067】

化合物(I)の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(I)内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物(I)内に塩基性官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩が挙げられる。

【 0 0 6 8 】

化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミドカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1 9 9 0 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 1 6 3 頁から 1 9 8 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

【 0 0 6 9 】

化合物 (I) の製造法について以下に述べる。

化合物 (I) は、自体公知の方法、例えば以下のスキームで示される方法あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造される。

以下のスキーム中に記載されている化合物は、塩を形成していてもよく、この

ような塩としては、例えば化合物 (I) の塩と同様のものなどが挙げられる。

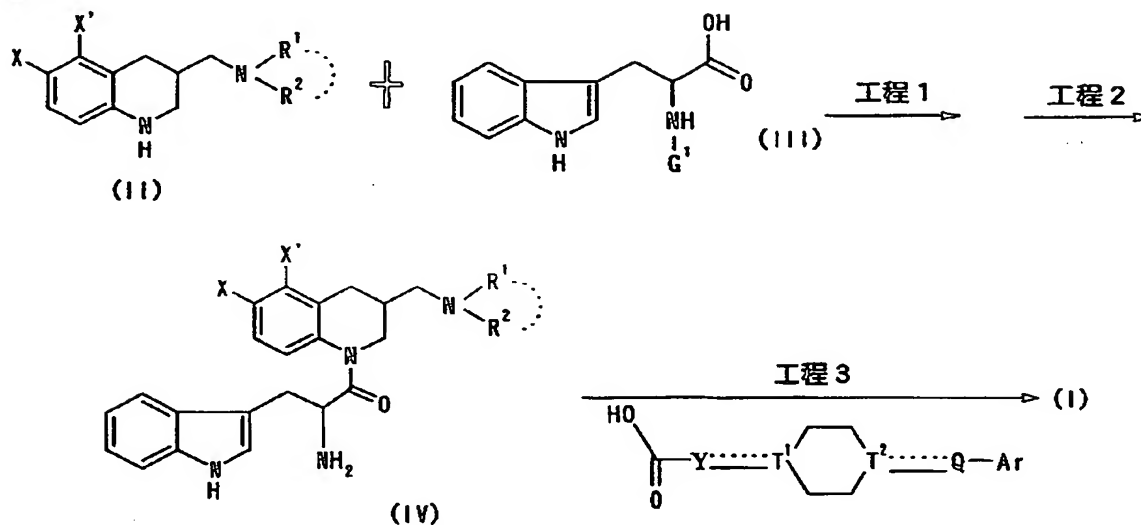
本明細書中、「室温」は、通常 0 ないし 30℃ を示す。

下記の各反応、例えばアルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、ウレア化反応などは、自体公知の方法、例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって行われる。

【0070】

【スキーム1】

【化17】



【式中、G¹はアミノ基の保護基（例、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど）を、その他の記号は前記と同意義を示す】

G¹で示されるアミノ基の保護基としては、後述のアミノ基の保護基と同様のものが挙げられる。なかでも、9-フルオレニルメトキシカルボニルなどが好ましい。

【0071】

工程1 アミド化反応

該「アミド化反応」としては、例えば下記の i) 脱水縮合剤を用いる方法、ii) カルボキシを一旦その反応性誘導体に変換後、縮合させる方法などが挙げられる。

i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物 (II)、約 1～5 当量の化合物 (III)、および約 1～2 当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中、室温下、約 10～24 時間反応させる。

該「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。なかでも、WSC が好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒などが挙げられる。これらは二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、ジクロロメタン、THF などが好ましい。

本反応において、必要に応じ、約 1～1.5 当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) および (または) 約 1～5 当量の塩基を添加してもよい。

該「塩基」としては、1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど) などの強塩基；

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) などの無機塩基；および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモ

ルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。なかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

【0072】

ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物 (III) の反応性誘導体、約 1 ~ 5 当量 (好ましくは 1 ~ 3 当量) の化合物 (II) を、不活性溶媒中で反応させる。

「化合物 (III) の反応性誘導体」において、反応性誘導体としては、酸ハライド (例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物 (例、 C_{1-6} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル炭酸との無水物など)、活性エステル (例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど) が挙げられる。該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、ハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルまたはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシが 1 ないし 5 個挙げられる。「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

【0073】

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水、エステル系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもテトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチルなどが好ましい。

反応温度は、約 -20°C ~ 50°C 、好ましくは室温である。

反応時間は、約 5 分間 ~ 40 時間、好ましくは約 1 ~ 5 時間である。

本反応において、必要に応じ、約 1 ~ 10 当量、好ましくは約 1 ~ 3 当量の塩

基を添加してもよい。

該「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。なかでも、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。

【0074】

工程2 脱保護反応

本反応は、アミノ基の保護基であるG¹の種類により、自他公知の方法にしたがって行われる。

工程3 アミド化反応

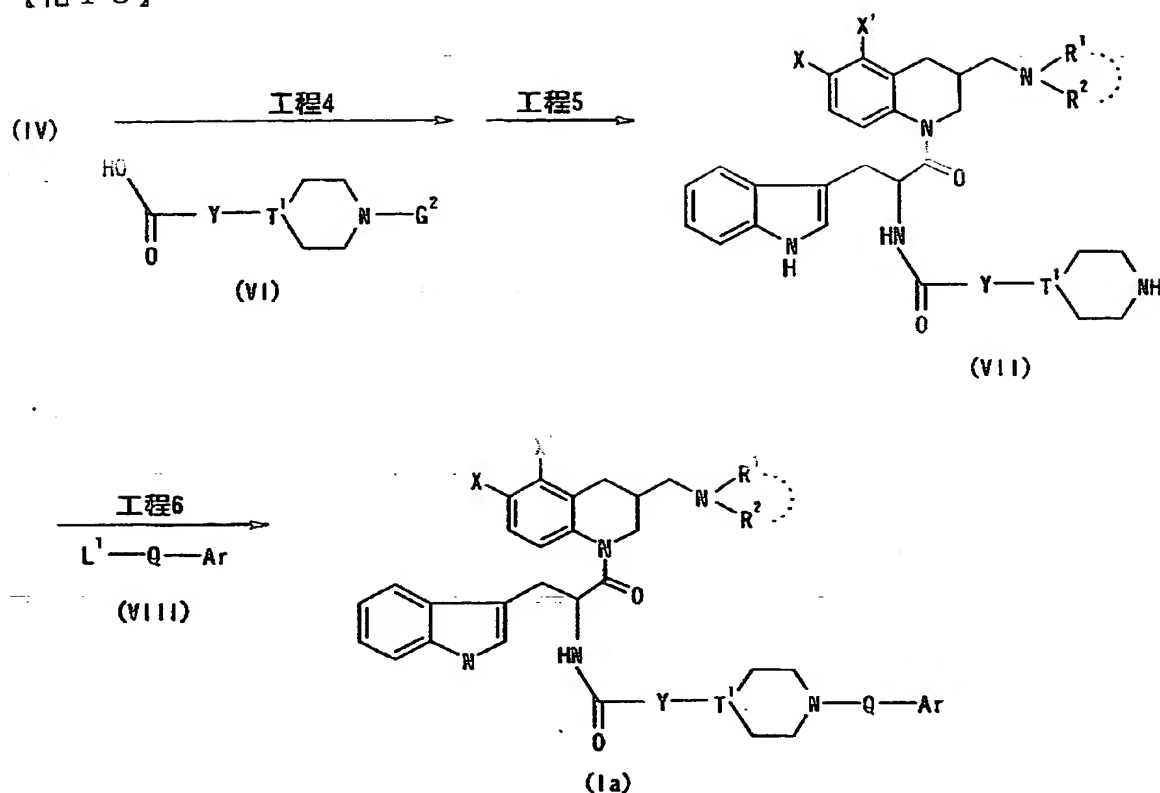
前記工程1と同様のアミド化反応により、化合物(IV)と化合物(V)とを反応させることによって、化合物(I)が製造される。

【0075】

一般式(I)においてT²が=N-、・・・が単結合である化合物は、下記スキーム2およびスキーム3に示される方法によっても製造される。

[スキーム2]

【化18】



〔式中、 G^2 はアミノ基の保護基（例、アセチル、トリフルオロアセチルまたはベンジルオキシカルボニルなど）を、 L^1 は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す〕

【0076】

L^1 で示される「脱離基」としては、例えば、（１）ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、（２）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、（３）置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、（４）ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシなどが１～３個挙げられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレ

ンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

【0077】

工程4 アミド化反応

前記工程1と同様のアミド化反応により、化合物(IV)と化合物(VI)とを反応させる。

工程5 脱保護反応

前記工程4で得られるアミド化合物を脱保護反応に付すことにより、化合物(VII)を製造する。本反応は、アミノ基の保護基である G^2 の種類により、自体公知の方法にしたがって行われる。

例えば、 G^2 がトリフルオロアセチルである場合、前記工程4で得られるアミド化合物を、1~20当量(好ましくは1~5当量)の塩基と不活性溶媒中で反応させる。

該「塩基」としては、前記工程1において例示したものが用いられる。塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど、さらに好ましくは炭酸カリウムである。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアルコール系溶媒(例、メタノール、エタノールなど)、水、またはこれらの混合溶媒が好ましい。

【0078】

例えば、 G^2 がベンジルオキシカルボニルである場合、前記工程4で得られるアミド化合物を、接触水素化還元反応に付す。

該接触水素化還元反応は、触媒の存在下、不活性溶媒中、1~100気圧(好ましくは1~5気圧)の水素圧下に行われる。

「触媒」としては、例えば、パラジウム触媒(例、パラジウム-炭素、パラジウム-金属など)、白金触媒(例、酸化白金など)、ニッケル触媒(例、ラネーニッケルなど)などが挙げられる。なかでも、パラジウム-炭素が好ましい。

触媒の使用量は、アミド化合物に対して、通常約0.01~1当量、好ましく

は約 0.01～0.5 当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアルコール系溶媒（例、メタノール、エタノールなど）などが好ましい。

反応温度は、室温～100℃、好ましくは室温である。

反応時間は、0.1～24 時間、好ましくは 0.1～5 時間である。

【0079】

工程 6 式 -Q-Ar（各記号は前記と同意義を示す）で表される基の導入

化合物（VII）と化合物（VIII）とを反応させることによって、化合物（Ia）を製造する。本反応は、アミノ基の保護基である G^2 の種類により、自体公知の方法にしたがって行われる。

化合物（VIII）中の Q において、脱離基 L^1 に隣接する官能基が CO、SO または SO_2 である場合、本反応は、前記工程 1 のアミド化反応と同様にして行われる。

また、化合物（VIII）中の Q において、脱離基 L^1 に隣接する官能基が非カルボニル炭素原子である場合、本反応は、アルキル化反応によって行われる。

該アルキル化反応は、例えば化合物（VII）と、約 1～5 当量（好ましくは約 1～2 当量）の化合物（VIII）とを、塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

「塩基」としては、前記工程 1 において例示したものが用いられる。なかでも、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、エタノール、ピリジン、水などが好ましい。

反応温度は、-20℃～100℃、好ましくは室温～80℃である。

反応時間は、0.5時間～1日である。

【0080】

前記工程6において、化合物(VIII)のかわりに、式： $\text{OHC}-\text{Q}'-\text{Ar}$ (Q' は、主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを示す)で表されるアルデヒド化合物を用いてもよい。

Q' で示される「主鎖の原子数1ないし5のスペーサー」としては、前記Qとして例示した「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」から、「主鎖の原子数1のスペーサー」を除去したものが挙げられる。

Q' で示される「主鎖の原子数1ないし5のスペーサー」としては、例えば
 $-(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w8}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w9}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w10}-$
 ($w7$ および $w8$ は0ないし4の整数を、かつ $w7+w8$ が0ないし4を； $w9$ および $w10$ は0ないし3の整数を、かつ $w9+w10$ が0ないし3を示す)などが好ましい。

工程6においてアルデヒド化合物を用いる場合、該アルデヒド化合物と化合物(VII)とを還元的アルキル化反応に付すことによって、化合物(Ia)を製造する。本反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。

該還元的アルキル化反応は、例えば、化合物(VII)と約1～5当量(好ましくは1～2当量)のアルデヒド化合物とを金属水素化物の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ボラン錯体(例、ボラン-THF錯塩、カテコールボランなど)、ジブチルアルミニウムヒドリド、およびこれら金属水素化物とルイス酸(例、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど)またはオキシ塩化リンとの混合物などが挙げられる。好ましい金属水素化物としては、シアノ水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素が挙げられる。

反応温度は用いる金属水素化物により異なるが、通常、約 -70°C ～ 100°C 、好ましくは室温～ 80°C である。

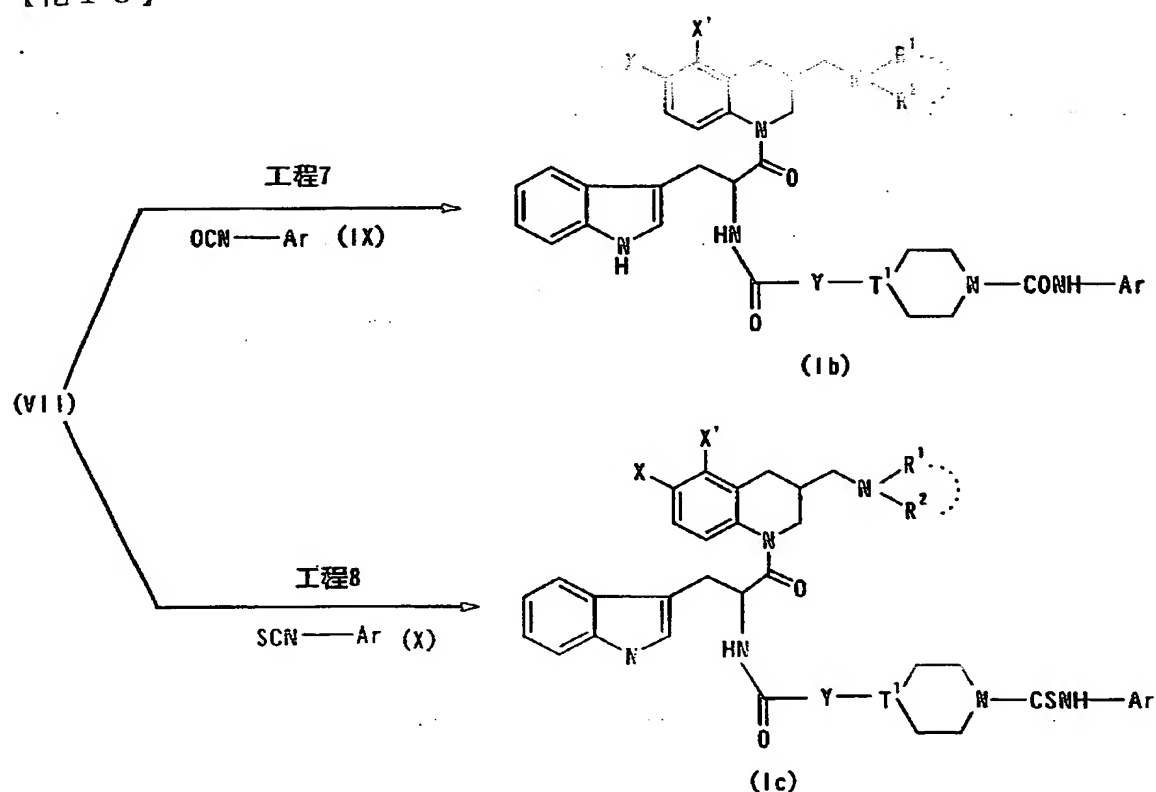
反応時間は約0.1時間～48時間である。

不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒（好ましくはエタノール）、エーテル系溶媒（好ましくはTHF）、ニトリル系溶媒（好ましくはアセトニトリル）、酢酸などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0081】

[スキーム3]

【化19】



[式中、記号は前記と同意義を示す]

【0082】

工程7 ウレア化反応

化合物 (VII) をウレア化反応に付すことにより、一般式 (I) において $\text{T}^2 = \text{N}-$ 、 \dots が単結合であり Q が $-\text{CONH}-$ である化合物、すなわち化合物 (Ib) を製造することができる。

該ウレア化反応は、例えば化合物 (VII) と、1～2当量の化合物 (IX)（例、フェニルイソシアネートなど）とを不活性溶媒中で反応させることによって行

われる。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、ピリジン、水などが好ましい。

反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 80^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、0.5時間 \sim 1日である。

本反応は、必要に応じ、塩基の存在下に行ってもよい。該「塩基」としては、前記工程1において例示したものが用いられる。なかでも、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。塩基の使用量は、例えば化合物 (VII) に対し、触媒量 \sim 2当量である。

【0083】

工程8 チオウレア化反応

化合物 (VII) をチオウレア化反応に付すことにより、一般式 (I) において T^2 が $=N-$ 、 $\cdot\cdot\cdot$ が単結合であり Q が $-CSNH-$ である化合物、すなわち化合物 (I c) を製造することができる。

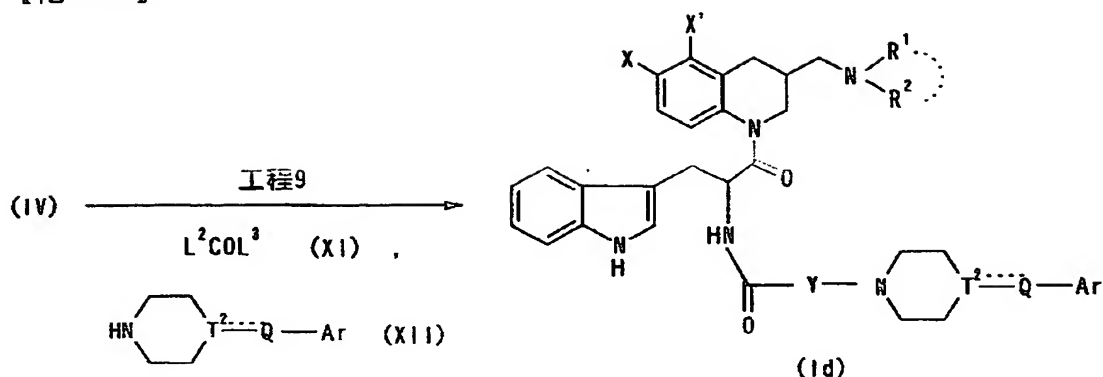
該チオウレア化反応は、例えば化合物 (VII) と、1 \sim 2当量の化合物 (X) (例、フェニルイソチオシアネートなど) とを不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、前記ウレア化反応と同様にして行われる。

【0084】

一般式 (I) において、Y が結合手であり、 T^1 が $=N-$ である化合物、すなわち化合物 (I d) は、スキーム4に記載の方法によっても製造される。

[スキーム4]

【化 20】



〔式中、L²およびL³は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す〕

L²およびL³で示される脱離基としては、前記L¹として例示したものが挙げられる。なかでも、塩素またはスクシンイミドオキシが好ましく、とりわけスクシンイミドオキシが好ましい。

【0085】

工程9 ウレア化反応

化合物(IV)と1ないし2当量の化合物(XI)とを、不活性溶媒中、室温で約0.5～5時間反応させた後、1ないし2当量の化合物(XII)を不活性溶媒中、室温で約0.5～24時間反応させる。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、THF、ジクロロメタンなどが好ましい。

本反応において、必要に応じ、約1～5当量の塩基(例、N-エチルジイソプロピルアミンなど)を添加してもよい。

【0086】

かくして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせるにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【0087】

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノールなどが挙げられる。

前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが挙げられる。

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが挙げられる。

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられる。

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが挙げられる。

前記「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸エチルなどが挙げられる。

【0088】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシー-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、

C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイル、N, N-ジメチルアミノメチレン、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_{2-6} アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0089】

カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、 C_{7-11} アラルキル（例、ベンジルなど）、フェニル、トリチル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_{2-6} アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0090】

ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、 C_{7-10} アラルキル（例、ベンジルなど）、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキルカルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_{2-6} アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換

されているもよい。

【0091】

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど）などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) , John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに従って行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0092】

化合物 (I) は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物 (I) の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

また、化合物 (I) は、水和物でも非水和物であってもよい。

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0093】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、（-）-メントキシ酢酸等）などとの縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはア

ルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0094】

化合物（I）は、3-（インドール-3-イル）プロパノイル基における2位に光学活性中心を有し、該光学活性中心において（R）体と（S）体とが存在する。このうち、（R）体が好ましい。

【0095】

化合物（I）は、優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用（すなわち、ソマトスタチン受容体作動作用および拮抗作用）を有する。とりわけ、化合物（I）は、選択的なソマトスタチンサブタイプ2受容体（SSTR2）結合阻害作用、なかでもソマトスタチンサブタイプ2受容体作動作用を有する。

【0096】

すなわち、化合物（I）は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、 K^+ チャンネル、 Ca^{2+} チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、 Na^+/H^+ 交換系、ホスホリパーゼA2、NF- κ Bなどの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物（I）は、ソマトスタチンが関与する直接的または間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。

さらに、化合物（I）は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト）の各ソマトスタチン受容体に作用する（例えば、拮抗作用あるいは作動作用）ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌を亢進あるいは抑制する。

該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン（GH）、成長ホルモン遊離ホルモン（GHRH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどが挙げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インシ

ユリンライクグロースファクター-1 (IGF-1) および 血管内皮増殖因子 (VEGF) などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソアクティブインテスティナルポリペプチド (VIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンス-P、CCK (コレシストキニン)、アミラーゼ、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-1 (IL-1) などのインターロイキン類、TNF- α などのサイトカイン、カージオトロピンなどが挙げられる。

したがって、化合物 (I) は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常 (例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および (または) 分泌の異常を伴う疾患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの亢進などに有用である。

【0097】

例えば、化合物 (I) は、(1) 先端巨大症、TSH 産生腫瘍、非分泌性 (非機能性) 下垂体腫瘍、異所性 ACTH (アドレノコルチコトロピン) 産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP 産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、(2) インスリン依存性または非依存性糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症 (例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など) の治療薬、(3) 高インスリン血症の改善または食欲の抑制などによる肥満、過食症などの治療薬、(4) 急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎などの治療薬、(5) ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤 (例、ガストリン分泌亢進の抑制剤など)、(6) 内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、(7) 小腸の吸収能低下、分泌亢進または消化管の運動能異常に起因する下痢 (例、Short bowel 症候群など)、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP 産生腫瘍などの神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDS に起因する下痢、骨髄移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下

痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、(8) ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、(9) 腫瘍または癌(例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など)、白血病(例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫など)などの治療薬；該治療薬は、単独または他の制癌剤(例、タモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- α 、 β および γ 、インターロイキン-2など)と併用して用いることができる、(10) 肥大性心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11) 食道静脈癌出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12) 免疫系に作用する生理活性物質(例、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカインなど)の分泌の調節作用に基づき、例えば、全身性または局所性の炎症に伴う疾患(例、多発性動脈炎、リウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など)など)の治療薬、(13) 神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば、痴呆症(例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など)、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、(14) 眼疾患(例、緑内障など)などの治療薬、(15) 急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、(16) 臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治療などにも用いられ、(17) 慢性あるいは急性疼痛(例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患(例、関節炎、リウマチ、骨粗鬆症な

ど)) にともなう疼痛) の抑制・緩和など、鎮痛剤としても有用である。さらに、(18) 化合物(I) に直接または適当なスパーサーを介して放射性物質(例、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In など) を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、または、(19) 化合物(I) に直接または適当なスパーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティングに用いることもできる。

【0098】

さらに、ソマトスタチンは、例えば、成長ホルモンの分泌に関与しており(特にSSTR2)、化合物(I) を直接あるいは成長ホルモンの分泌を促進する目的で用いれば、成長ホルモンそれ自体と同一の効果または用途を有しうる。したがって、化合物(I) は、成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができる。

該「成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、インスリン依存性(I型) または非依存性(II型) 糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など) の治療、糖質コルチコイドの異化副作用の防止、骨粗鬆症の予防・治療、免疫系の刺激(リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化)、火傷、創傷治癒の促進、骨折治療の加速、急性または慢性腎臓疾患の治療、成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状(短身、成長遅延) の治療・改善、肥満症の治療、外科手術後の回復の促進、プラダーヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善、子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療、末梢神経障害の治療、ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防、肺不全および換気依存症の治療、吸収不良症候群の治療、ガンまたはAIDSなどによる悪液質および蛋白喪失の改善、TPN(合計非経口栄養) の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進、高インスリン血症の治療、排卵誘発の促進、更年期障害の改善、老人の体質改善などが挙げられる。

また家畜などの哺乳動物に対しても、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系

刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用である。

【0099】

化合物(1)は、各種併用薬剤とともに用いてもよい。

例えば、骨粗鬆症の治療においては他の骨粗鬆症治療剤(例えば、ビスホスホネート系薬剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、PTH製剤、オステンなど)と併用することもできる。

糖尿病をその関連疾患の治療においては、他の糖尿病治療薬(例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩などのチアゾリジンジオン系薬剤；グルカゴン拮抗薬；アカルボース、ボグリボースなどの α -グルコシダーゼ阻害剤；インスリン製剤；スルフォニル尿素剤またはスルホンアミド剤(例、グリベンクラミド、トルブタミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリクラジド、グリブゾール、グリメピリドなど)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドなどのインスリン分泌促進剤；メトフォルミン、ブフォルミンなどのビグアナイド剤など)と併用することが出来る。

また、他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン(例えば、GHRH)あるいはGH、IGF-1と併用することも可能である。

更年期障害の改善においては、例えば、ホルモン補充療法(例えば、エストロジェン剤、ラロキシフェン、タモキシフェンによる治療法)と併用することが出来る。

免疫系の昂進を目的とする場合には、サイトカイン類あるいはサイトカイン作用増強剤と併用することもできる。

上記併用薬剤の投与量は、それぞれ臨床的に用いられる用量を基準として適宜選択することができる。

【0100】

本発明の医薬組成物は、自体公知の手段に従って製造することができる。該医薬組成物は、通常、化合物(I)と薬理的に許容される担体とを、自体公知の製剤化手段にしたがって、混合することによって製造される。

医薬組成物の剤型としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤（徐放性マイクロカプセルなど）などが挙げられる。化合物（I）および本発明の医薬組成物は、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明の医薬組成物中、化合物（I）の含有量は、組成物全体の0.1～100重量%である。投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えば、経内障治療薬として、成人（約60kg）に対し、経口剤として、1回当たり、有効成分（化合物（I））として約0.1～500mg、好ましくは約1～100mg、さらに好ましくは5～100mgであり、1日1～数回に分けて投与することができる。

【0101】

本発明の医薬組成物の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0102】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

タ 【0103】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

【0104】

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- dd : ダブルダブルレット (double doublet)
- dt : ダブルトリプレット (double triplet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- Hz : ヘルツ (Hertz)
- CDCl_3 : 重クロロホルム
- $\text{DMSO}-d_6$: 重ジメチルスルホキシド
- THF : テトラヒドロフラン
- DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
- DMSO : ジメチルスルホキシド
- WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイ

ミド 塩酸塩

^1H -NMR : プロトン核磁気共鳴

(通常フリー体を CDCl_3 中で測定した。)

IR : 赤外吸収スペクトル

Me : メチル

Et : エチル

HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール

IPE : ジイソプロピルエーテル

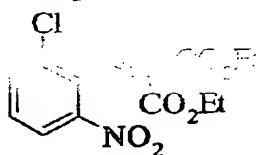
【0105】

【実施例】

参考例1

2-[(2-クロロ-6-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル

【化21】



2-クロロ-6-ニトロベンズアルデヒド(20.23g)、マロン酸ジエチル(17.63g)の無水酢酸(36ml)溶液に炭酸水素カリウム(16.48g)を加え、110℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=4/1)で精製し、標題化合物(34.89g)を得た。

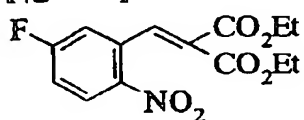
$^1\text{H-NMR}$ δ : 1.00(3H,t), 1.37(3H,t), 4.03(2H,q), 4.36(2H,q), 7.48(1H,dt), 7.71(1H,dd), 8.00(1H,s), 8.04(1H,dd).

【0106】

参考例2

2-[(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル

【化22】



参考例1と同様にして標題化合物を得た。

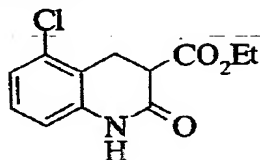
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10(3H,t), 1.36(3H,t), 4.15(2H,q), 4.35(2H,q), 7.10-7.30(2H,m), 8.13(1H,s), 8.28(1H,dd).

【0107】

参考例3

5-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

【化23】



2-[(2-クロロ-6-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル(34.89g)のエタノール溶液(200ml)に0℃で水素化ホウ素ナトリウム(2.02g)を加えた。反応液を0℃で30分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さの酢酸溶液(200ml)に鉄(25.7g)を加え、90分間加熱還流した。不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(16.84g)を得た。

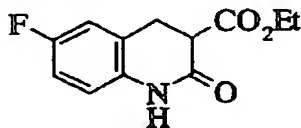
融点：174-176℃.

【0108】

参考例4

6-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

【化24】



参考例3と同様にして標題化合物を得た。

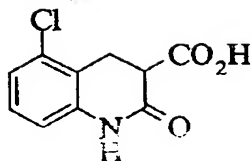
融点166-168℃.

【0109】

参考例5

5-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

【化 2 5】



5-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル (15.23g) の THF (180ml) およびメタノール (120ml) の混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (65ml) を 0℃ で滴下した。反応液を室温で 18 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 (70ml) を 0℃ で滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を IPE で洗浄し、標題化合物 (15.89g) を得た。

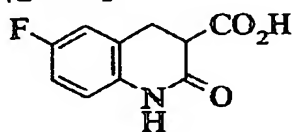
融点：179-186℃.

【0 1 1 0】

参考例 6

6-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

【化 2 6】



参考例 5 と同様にして標題化合物を得た。

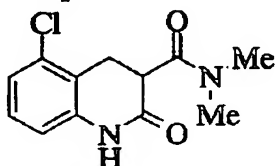
融点 144-147℃.

【0 1 1 1】

参考例 7

5-クロロ-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

【化 2 7】



5-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (11.

34g)、ジメチルアミン塩酸塩(4.95g)、HOBt(7.83g)、WSC(10.71g)およびトリエチルアミン(17ml)をアセトニトリル(100ml)およびTHF(100ml)の混合液に加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをIPEで洗浄し、標題化合物(6.601g)を得た。

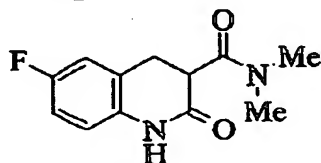
融点：257-261℃。

【0112】

参考例8

6-フルオロ-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

【化28】



参考例7と同様にして標題化合物を得た。

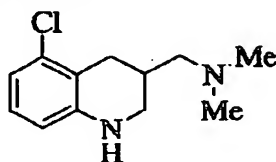
融点289-291℃。(分解)

【0113】

参考例9

5-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化29】



5-クロロ-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(5.059g)のTHF懸濁液(180ml)に1Mボラン/THF錯塩(80ml)を加えた。反応液を6時間加熱還流後、放冷した。反応液を氷冷し、水(2ml)および6N塩酸(50ml)を加え、室温で15時間攪拌した後、濃縮した。残さのメタノール溶液(50ml)を24時間加熱還流後、濃縮した。残さに3N水酸化ナトリウム水溶液を加え

て塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/10)で精製し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、標題化合物(3.52g)を得た。

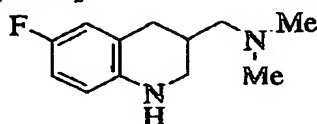
融点：107-112℃.

【0114】

参考例10

2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化30】



参考例9と同様にして標題化合物を得た。

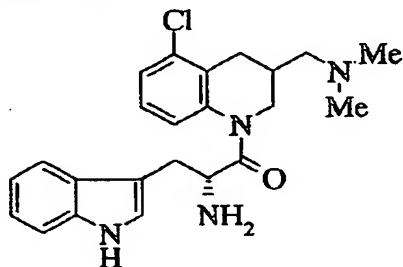
融点104-105℃.

氏@ 【0115】

参考例11

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-5-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化31】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(6.44g)およびDMF(0.14ml)のTHF(50ml)溶液にオキサリルクロリド(1.6ml)のTHF(15ml)溶液を0℃で滴下した。反応液を室温で30分間攪拌後、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(1.13g)の酢酸エチル(50ml)溶液

および飽和重曹水(25ml)の混合液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン=1:2~1:1)で精製し、濃縮した。残さをメタノール(60ml)に溶解し、ピペリジン(2ml)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン=1:2~酢酸エチル/メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(0.828g)を非晶状粉末として得た。

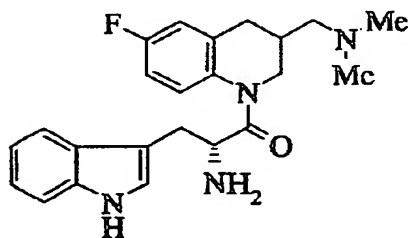
IR(KBr): 3288, 2934, 2820, 2774, 1647, 1568, 1460, 1354, 1186, 741 cm^{-1} .

【 0 1 1 6 】

参考例12

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R, S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化32】



参考例11と同様にして標題化合物を得た。

IR(KBr) : 3289, 2928, 1644, 1497, 1456, 1244, 742 cm^{-1} .

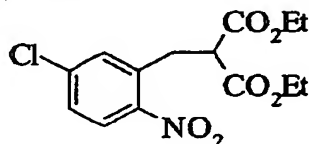
MASS (APCIMASS), m/z 395 $[(M+H)^+]$.

【 0 1 1 7 】

参考例13

2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)マロン酸ジエチル

【化33】



5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド(25 g)、マロン酸ジエチル(21.6 g)、

無水酢酸(50 ml)の混合液に炭酸水素カリウム(11.9 g)を加え、110℃で45分間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、2-(5-クロロ-2-ニトロベンジリデン)マロン酸ジエチルの粗成績体を得た。

2-(5-クロロ-2-ニトロベンジリデン)マロン酸ジエチルの粗成績体のエタノール(250 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(3.3 g)を氷冷下加えた。30分間攪拌後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、液性を酸性とし、濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン〜ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(43 g)を得た。

油状物:

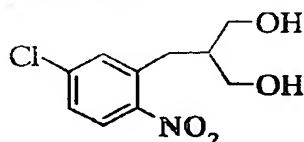
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23(6H, t), 3.49(2H, d), 3.84(1H, t), 4.19(4H, q), 7.10-7.46(2H, m), 7.99(1H, d).

【0118】

参考例14

2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール

【化34】



2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)マロン酸ジエチル(30.0 g)の粗成績体のエタノール(300 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(10.3 g)を氷冷下加えた。反応液を室温で12時間攪拌した。氷冷下、反応液に1N塩酸を加え、室温で2時間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン〜酢酸エチル)で精製し、標題化合物(17 g)を得た。

融点: 56-58℃

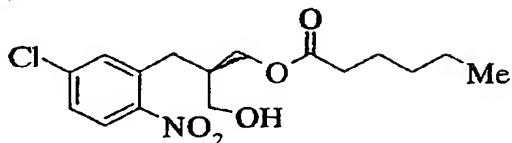
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.20(1H, m), 2.80(2H, br s), 2.98(2H, d), 3.69(2H, dd), 3.85(2H, dd), 7.35(1H, dd), 7.43(1H, d), 7.92(1H, d).

【0119】

参考例15

2-(R)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-3-ヒドロキシプロピル ヘキサノアート

【化35】



2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール(5.08 g), リパーゼPS-10527(天野製薬; 0.75 g), およびヘキサン酸ビニル(10 ml)をIPE (500 ml)中で、35℃で21.5 時間振とうした。酵素をろ去し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)に付して、標題化合物6.64 g (99% ee)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.91 (3H, t), 1.25-1.35 (4H, m), 1.63 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.33 (2H, t), 2.93 (1H, dd), 3.03 (1H, dd), 3.51 (1H, dd), 3.62 (1H, dd), 4.13-4.23 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.94 (1H, dd).

IR (KBr): 3450, 2957, 1734, 1525, 1343, 1175, 832 cm^{-1} .

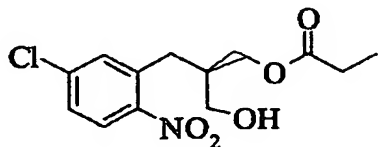
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +24.6^\circ$ (c=1.02, 酢酸エチル).

【0120】

参考例16

2-(R)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-3-ヒドロキシプロピル プロピオナート

【化36】



2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール(5.02 g)、リパーゼPS-10527(天野製薬: 1.7 g), およびプロピオン酸ビニル(20 ml)をジイソ

プロピルエーテル(500 ml)中で、35℃を保って11 時間振盪した。この反応液を高速液体クロマトグラフィー分析に付したところ、モノアシル体の収率は91%、鏡像体過剰率は98% eeであった。酵素をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して、油状物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 200 g, n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) に付して、黄色油状物として標題化合物(4.21 g, 98% ee) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.68 (1H, br s, $J = 7.6$ Hz), 2.37 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 7.1$ and 13.4 Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 7.6$ and 13.4 Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 5.7$ and 11.5 Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 4.1$ and 11.5 Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 6.1$ and 11.5 Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 4.9$ and 11.5 Hz), 7.39 (2H, m, Ph), 7.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (KBr) 3452, 1735, 1525, 1344, 1196, 833 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{28} = +7.35^\circ$ ($c=1.02$, エタノール)

HPLC条件: カラム; CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業)

移動相; n-ヘキサン/2-プロパノール (925/75)

流速; 0.8 ml/min

温度; 室温

検出; UV (225 nm)

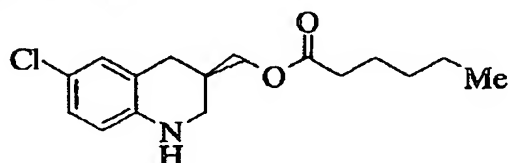
保持時間; 20, 24 min.

【0121】

参考例17

6-クロロ-3-(R)-ヘキサノイルオキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化37】



2-(R)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-3-ヒドロキシプロピル ヘキサノ

アート (400 mg) のアセトニトリル溶液 (8 ml) に、トリエチルアミン (0.3 ml) を氷冷下加えた後、塩化メタンスルホニル (0.11 ml) を加え、15 分間攪拌した。反応液に氷冷下飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、2-(S)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-3-[(メチルスルホニル)オキシ]プロピル ヘキサノアートの粗成績体を得た。

2-(S)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-3-[(メチルスルホニル)オキシ]プロピル ヘキサノアートの粗成績体を THF (3 ml) に溶解し、氷冷下酢酸 (1.5 ml) 加えた後、亜鉛粉末 (760 mg) を加えた。氷冷下、30 分間攪拌後、反応液を室温で 2 時間攪拌後、さらに亜鉛粉末 (760 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、2-(S)-(2-アミノ-5-クロロベンジル)-3-[(メチルスルホニル)オキシ]プロピル ヘキサノアートの粗成績体を得た。

2-(S)-(2-アミノ-5-クロロベンジル)-3-[(メチルスルホニル)オキシ]プロピル ヘキサノアートの粗成績体に THF (8 ml) およびジイソプロピルエチルアミン (1 ml) を加え、アルゴン気流下、60℃ で 12 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン〜ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、標題化合物 (234 mg) を得た。

油状物:

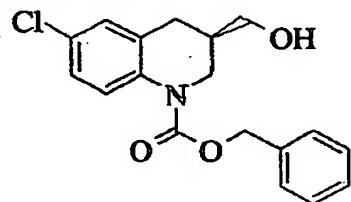
$$[\alpha]_D^{20} = -25.1^\circ \quad (c = 0.505, \text{メタノール}),$$

【0 1 2 2】

参考例 18

1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(R)-(ヒドロキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 3 8】



6-クロロ-3-(R)-ヘキサノイルオキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノ

リン(3.86 g)のピリジン溶液(20 ml)に、クロロギ酸ベンジル(3.0 ml)を滴下した。室温で30分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(R)-ヘキサノイルオキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの粗成績体を得た。

1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(R)-ヘキサノイルオキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの粗成績体をメタノール(40 ml)とTHF(40 ml)の混合液に溶解し、氷冷下1N水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に水を加えた後、濃縮した。残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(4.30 g)を得た。

油状物:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95(1H, br s), 2.12-2.34(1H, m), 2.50(1H, dd), 2.89(1H, dd), 3.40-3.70(2H, m), 3.71(1H, dd), 3.85(1H, dd), 5.20(1H, d), 5.27(1H, d), 7.04-7.20(2H, m), 7.24-7.52(5H, m), 7.61(1H, d).

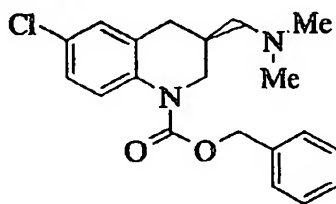
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.3^\circ$ ($c = 0.502$, メタノール).

【0123】

参考例19

1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(S)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化39】



1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(R)-(ヒドロキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(4.20 g)のアセトニトリル溶液(84 ml)に、トリエチルアミン(3 ml)を氷冷下加えた後、塩化メタンスルホニル(1.2 ml)を加え、15

分間攪拌した。反応液に氷冷下飽和重曹水と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(R)-[[[(メチルスルホニル)オキシ]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの粗成績体を得た。

1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(R)-[[[(メチルスルホニル)オキシ]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの粗成績体をDMSO(50 ml)に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液(25 ml)を加え、室温下36時間攪拌した。反応液に5%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標題化合物(4.09 g)を得た。

油状物:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.0-2.4(3H, m), 2.20(6H, s), 2.46(1H, dd), 2.87(1H, dd), 3.25(1H, dd), 4.04-4.20(1H, m), 5.20(1H, d), 5.27(1H, d), 7.04-7.20(2H, m), 7.24-7.52(5H, m), 7.68(1H, d).

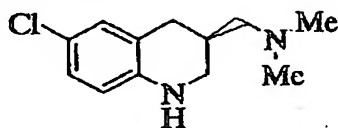
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.0^\circ$ ($c = 0.503$, メタノール).

【0124】

参考例20

6-クロロ-3-(R)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化40】



1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(S)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(3.89 g)を48%臭化水素酸(20 ml)に溶解し、室温下18時間攪拌した。反応液を、水で希釈し、ヘキサンで抽出した。水層に、8N水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性をpH5とした後、炭酸カリウムを加えて液性をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水

で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さを再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、標題化合物(1.47 g)を得た。

融点: 112-114°C

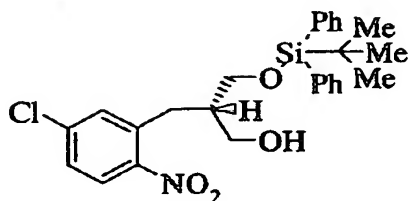
$[\alpha]_D^{20} = -46.7^\circ$ (c = 0.503, メタノール).

【0125】

参考例21

3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(S)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)プロピル プロピオナート

【化41】



2-(R)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-3-ヒドロキシプロピル プロピオナート (4.21 g)のDMF溶液(20 ml)に、氷冷下イミダゾール(2.0 g)とtert-ブチルクロロジフェニルシラン(4.0 ml)を順次加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(S)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)プロピル プロピオナートの粗成績体を得た。

3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(S)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)プロピル プロピオナートの粗成績体のメタノール(40 ml)溶液に炭酸カリウム(2.0 g)を加え、4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標題化合物(6.15 g)を得た。

油状物:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09(9H, s), 1.94-2.16(1H, m), 2.09(1H, t), 2.90(1H, dd), 3.03(1H, dd), 3.60-3.88(4H, m), 7.26-7.56(8H, m), 7.62-7.74(4H, m), 7.89(1H, d).

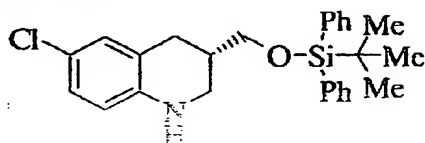
$[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ ($c = 0.376$, メタノール).

【0 1 2 6】

参考例22

3-(S)-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]メチル]-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 4 2】



3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(S)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-1-プロパノール(6.00 g)のアセトニトリル溶液(120 ml)に、氷冷下トリエチルアミン(3.0 ml)と塩化メタンスルホニル(1.2 ml)を順次加えた。15分間攪拌後、反応液に氷冷下飽和重曹水を加え、さらに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(R)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)プロピル メタンスルホネートの粗成績体を得た。

3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-2-(R)-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)プロピル メタンスルホネートの粗成績体のTHF(60 ml)溶液に氷冷下酢酸(60 ml)と亜鉛粉末(12.2 g)を順次加えた。氷冷下で反応液を15分間攪拌後、さらに室温で30分間攪拌した。反応液に亜鉛粉末(8.1 g)を加え、30分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、2-(R)-(2-アミノ-5-クロロベンジル)-3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]プロピル メタンスルホネートの粗成績体を得た。

2-(R)-(2-アミノ-5-クロロベンジル)-3-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]プロピル メタンスルホネートの粗成績体にTHF(80 ml)およびジイソプロピルエチルアミン(10 ml)を加え、アルゴン気流下、60℃で10時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し標題化合物(5.14 g)を得

た。

油状物：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06(9H, s), 1.34–1.80(1H, m), 2.08–2.32(1H, m), 2.50(1H, dd), 2.71(1H, dd), 3.07(1H, dd), 3.34–3.50(1H, m), 3.52–3.76(2H, m), 6.30–6.42(1H, m), 7.84–7.96(2H, m), 7.20–7.80(10H, m).

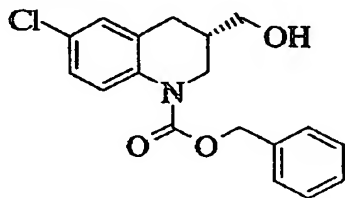
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.3^\circ$ ($c = 0.433$, メタノール).

【 0 1 2 7 】

参考例28

1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(S)-(ヒドロキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 4 3】



3-(S)-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]メチル]-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(4.63 g)の酢酸エチル溶液(50 ml)に、炭酸カリウム(7.3 g)の水溶液(50 ml)を加えた。氷冷下、反応液にクロロギ酸ベンジル(3.0 ml)を滴下した。15分間攪拌後、反応液を室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、1-ベンジルオキシカルボニル-3-(S)-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]メチル]-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの粗成績体を得た。

1-ベンジルオキシカルボニル-3-(S)-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]メチル]-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの粗成績体のTHF(60 ml)溶液に、氷冷下、テトラ-n-ブチルアンモニウム フルオリドのTHF溶液(1M, 30 ml)を加えた。室温で6時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~酢酸エチル)で精製し、標題化

合物(3.40 g)を得た。

油状物：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95(1H, br s), 2.12–2.34(1H, m), 2.50(1H, dd), 2.89(1H, dd), 3.40–3.70(2H, m), 3.71(1H, dd), 3.85(1H, dd), 5.20(1H, d), 5.27(1H, d), 7.04–7.20(2H, m), 7.24–7.52(5H, m), 7.61(1H, d).

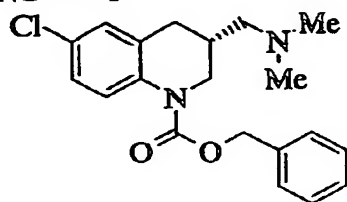
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.3^\circ$ ($c = 0.381$, メタノール).

【0128】

参考例24

1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(R)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化44】



1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(S)-(ヒドロキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(3.3 g)のアセトニトリル溶液(66 ml)に氷冷下トリエチルアミン(3 ml)と塩化メタンスルホニル(1.0 ml)を順次加えた。15分間攪拌後、反応液に氷冷下飽和重曹水を加え、さらに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(S)-[[メチルスルホニル)オキシ]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの粗成績体を得た。

1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(S)-[[メチルスルホニル)オキシ]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの粗成績体のDMSO(40 ml)溶液に50%ジメチルアミン水溶液(20 ml)を加え、室温下48時間攪拌した。反応液に飽和重曹水および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し標題化合物(3.3 g)を得た。

油状物：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.0–2.4 (3H, m), 2.20 (6H, s), 2.46 (1H, dd), 2.87 (1H, dd), 3.25 (1H, dd), 4.04–4.20 (1H, m), 5.20 (1H, d), 5.27 (1H, d), 7.04–7.20 (2H, m), 7.24–7.52 (5H, m), 7.68 (1H, d).

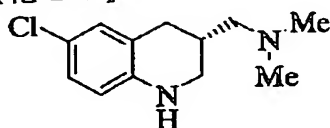
$[\alpha]_D^{20} = +30.5^\circ$ ($c = 0.158$, メタノール).

【0129】

参考例25

6-クロロ-3-(S)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化45】



1-ベンジルオキシカルボニル-6-クロロ-3-(R)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (3.2 g) を 48% 臭化水素酸 (16 ml) に溶解し、室温下 24 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ヘキサンで抽出した。水層に、8N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性を pH 約 5 とした後、炭酸カリウムを加えて液性をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。析出した結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物 (1.85 g) を得た。

融点: 110–114°C

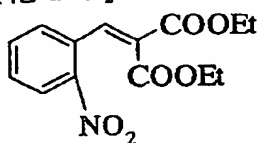
$[\alpha]_D^{20} = +46.7^\circ$ ($c = 0.502$, メタノール).

【0130】

参考例26

2-[(2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル

【化46】



2-ニトロベンズアルデヒド (10.0 g), マロン酸ジエチル (15 ml), ピペリジン

(1.3 ml) のベンゼン(90 ml)溶液を共沸により水を除去しながら25 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) に付して、標題化合物(7.16 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.03 (3H, t), 1.36 (3H, t), 4.08 (2H, q), 4.34 (2H, q), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, dt), 7.57 (1H, dt), 8.19(1H, s), 8.21 (1H, dd).

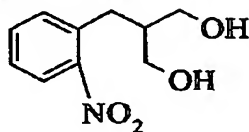
IR (KBr): 1731, 1721, 1526, 1344, 1260, 1214, 1203 cm^{-1} .

【0181】

参考例27

2-(2-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール

【化47】



2-[(2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル(7.16 g)をメタノール(25 ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.929 g)を加えた。室温にて1.5 時間攪拌後、反応液に1 N 塩酸を加え、濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、水、ついで飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを0.1Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) 30 ml, テトラヒドロフラン30 mlに溶解した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム(4.59 g)を加えた。室温にて4.5時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム、酢酸、1N塩酸を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/5) に付して、標題化合物(1.45 g)を得た。

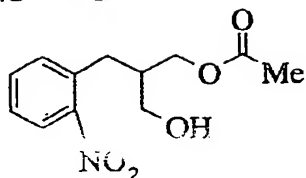
融点: 103-104°C (再結晶溶媒: ヘキサン/酢酸エチル)。

【0132】

参考例28

3-ヒドロキシ-2-(2-ニトロベンジル) プロピル アセタート

【化 4 8】



2-(2-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール(1.02 g), リパーゼ P (天野製薬; 1.0 g), 酢酸ビニル(1.0 ml)をIPE(300 ml)中で、35℃で5.5時間振とうした。反応液を高速液体クロマトグラフィー分析に付したところ、モノアシル体の収率は92%、鏡像体過剰率は90% eeであった。

HPLC条件: カラム; CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業)

移動相; ヘキサン/2-プロパノール (925/75)

流速; 0.8 ml/min

温度; 室温

検出; UV (224 nm)

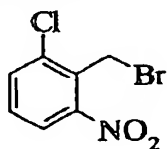
保持時間; 22, 27 min.

【0 1 3 3】

参考例29

2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-ニトロベンゼン

【化 4 9】



2-クロロ-6-ニトロベンズアルデヒド (25 g)のメタノール(600 ml)溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (5.1 g)を加えた。同温度で30分間攪拌後、反応液にゆっくり希塩酸を注ぎ、室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1)した。得られた結晶を冷却したヘキサンにて洗浄し、(2-クロロ-6-ニトロフェニル)メタノール (23.0 g)を得た。

窒素気流下、2-クロロ-6-ニトロフェニルメタノール (22 g) に 48% 臭化水素酸 (250 ml) を加えて、90℃ で 30 分間攪拌した。反応液を IPE で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=6/1) により精製した。得られた固体をヘキサンで洗浄して、標題化合物 (27.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.88 (2H, s), 7.44 (1H, t), 7.70 (1H, d), 7.87 (1H, d).

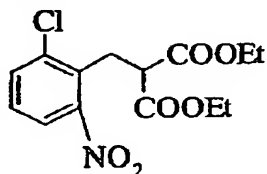
IR (KBr) : 1523, 1351 cm^{-1} .

【0134】

参考例30

2-(2-クロロ-6-ニトロベンジル)マロン酸ジエチル

【化50】



マロン酸ジエチル (19.3 ml) のジメトキシエタン (400 ml) 溶液に 0℃ で水素化ナトリウム (油性 60%, 5.1 g)、2-(ブロモメチル)-1-クロロ-3-ニトロベンゼン (26.5 g) のジメトキシエタン (100 ml) 溶液を順次 0℃ で加えた。同温度で 30 分間攪拌後、反応液に冷水を加えて攪拌後、濃縮した。残さに水と酢酸エチルを加えて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、標題化合物 (35.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t), 3.67 (2H, d), 3.81 (1H, t), 4.17 (4H, q), 7.36 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.76 (1H, d).

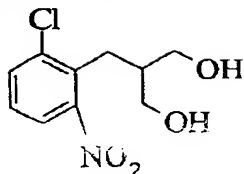
IR (neat) : 1733, 1534 cm^{-1} .

【0135】

参考例31

2-(2-クロロ-6-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール

【化 5 1】



2-(2-クロロ-6-ニトロベンジル)マロン酸ジエチル(35 g)のジエチルエーテル(275 ml)溶液にメタノール(11.5 ml)を加えた。反応液に室温で水素化ホウ素リチウム (6.0g)を加えた。反応液を冷たい希塩酸にゆっくり注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=2/2.5~1/1.5)にて精製し、標題化合物(15.9 g)を得た。

非晶状粉末：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05–2.20 (1H, m), 2.25 (2H, br s), 3.10 (2H, d), 3.09–3.80 (4H, m), 7.33 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.69 (1H, d).

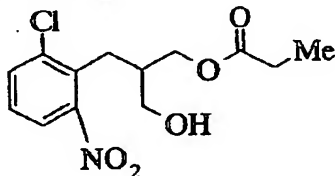
IR (KBr) : 3508, 3431, 1526, 1359 cm^{-1} .

【0 1 3 6】

参考例32

(+)-2-(2-クロロ-6-ニトロベンジル)-3-ヒドロキシプロピル-1-プロピオナート

【化 5 2】



2-(2-クロロ-6-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール(11.02 g)、ME IT0 Lipase AL (名糖産業 ; 0.3 g)、プロピオン酸ビニル(50 ml)をIPE(1000 ml)中で、35℃で24 時間振とうした。反応液を高速液体クロマトグラフィー分析に付したところ、モノアシル体の収率は90%、鏡像体過剰率は98% eeであった。酵素をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (展

開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) に付して、標題化合物12.59 g (93%, 96% ee) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.14 (3H, t), 1.8 (1H, br s), 2.28 (1H, m), 2.34 (2H, q), 3.14 (2H, d), 3.55 (1H, dd), 3.61 (1H, dd), 4.11 (1H, m), 4.21 (1H, dd), 7.34 (1H, t), 7.63 (1H, t), 7.69 (1H, t).

IR (KBr) : 3456, 1736, 1531, 1358, 1193, 801 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{28} = +13.3^\circ$ ($c=1.11$, エタノール)

HPLC条件： カラム： CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業)

移動相： ヘキサン/2-プロパノール (950/50)

流速： 0.5 ml/min

温度： 室温

検出： UV (225 nm)

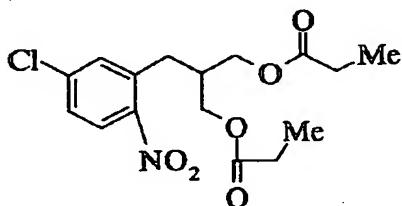
保持時間： 51, 56 min.

【0137】

参考例33

2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール ビスプロピオナート

【化53】



2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール(150 mg)のTHF(5.0 ml)溶液に塩化プロピオニル(0.212 ml)とトリエチルアミン(0.344 ml)を順次加えた。室温で5時間攪拌後、反応液を濃縮し、IPEを加えた。有機層を、水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製して、標題化合物(219 mg)を得た。

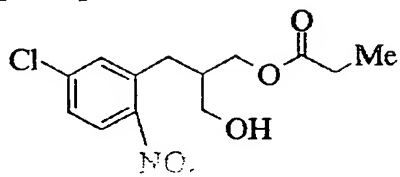
IR (KBr) : 1740, 1526, 1346, 1180, 835 cm^{-1} .

【0138】

参考例34

2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-3-ヒドロキシプロピル-1-プロピオナート

【化54】



2-(5-クロロ-2-ニトロベンジル)-1,3-プロパンジオール-1-プロピオナート (20 mg)、Lipase PS (天野製薬; 20 mg) および水 (0.1 ml) を IPE (2.0 ml) 中で、35℃ で 24 時間振とうした。反応液を高速液体クロマトグラフィー分析に付したところ、モノアシル体の収率は 67%、鏡像体過剰率は 91% ee であった。

HPLC 条件: カラム; CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業)

移動相; ヘキサン/2-プロパノール (925/75)

流速; 0.8 ml/min

温度; 室温

検出; UV (225 nm)

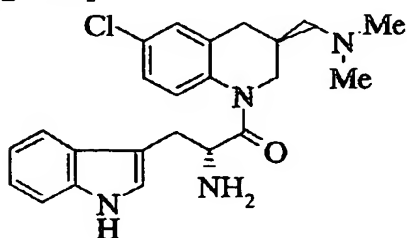
保持時間; 21, 24 min.

【0139】

参考例35

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化55】



参考例11と同様にして標題化合物を得た。

IR(KBr) : 3280, 2928, 1653, 1487, 1356, 1235, 1098, 743 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -240^\circ$ ($c = 0.501$, メタノール).

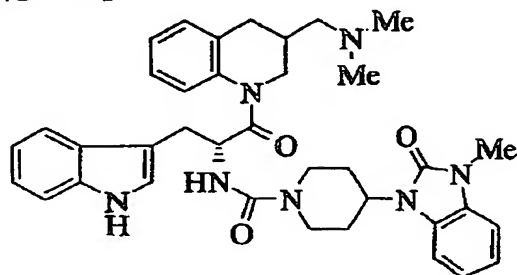
MASS(APCIMASS) : m/z 411 $[(M+H)^+]$.

【0140】

参考例36

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-
-[(R)-4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール
-1-イル)ピペリジルカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒド
ロキノリン

【化56】



後述の実施例21と同様にして標題化合物を得た。

IR(KBr) : 3252, 2936, 1694, 1634, 1495, 1435, 1246, 750 cm^{-1} .

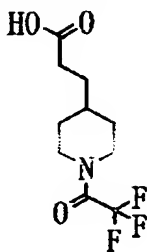
MASS (APCIMASS), m/z 634 $[(M+H)^+]$.

【0141】

参考例37

1-ベンゾイル-N-[(1R)-2-[3-(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テト
ラヒドロ-1-キノリニル]-1-(インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチ
ル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 59】



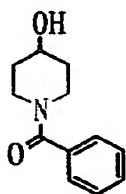
3-(4-ピペリジニル)プロピオン酸 塩酸塩(7.77g)のメタノール(40ml)溶液にトリフルオロ酢酸エチル(6ml)およびトリエチルアミン(11.2ml)を加え、室温で24時間攪拌した。4N塩酸/酢酸エチル溶液(12ml)を加え、濃縮した。残さに酢酸エチルを加え不要物をろ別後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル)で精製し、標題化合物(9.132g)を得た。
融点：55-60℃

【0143】

参考例40

(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)(フェニル)メタノン

【化 60】



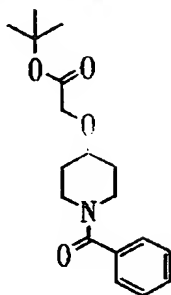
氷冷下、4-ヒドロキシ-1-ピペリジン(10.12g) およびトリエチルアミン(13.9ml)のTHF(100ml)溶液に塩化ベンゾイル(14.06g)を加えた。室温で12時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物(14.24g)を得た。

融点：86-89℃

参考例41

t-ブチル 2-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)オキシ]酢酸

【化 6 1】



(4-ベンゾイル-4-ピペリジニル)(フェニル)メタノン(8.2g)およびt-ブチル ブロモ酢酸(11.7g)のトルエン溶液(80ml)に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(11.7g)およびNaOH(40g)水溶液(40ml)を加えた。反応液を室温で24時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物(13.4g)を得た。

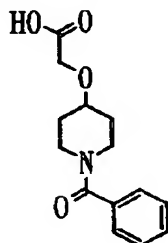
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.54-2.08 (4H, m), 3.10-3.80 (4H, m), 3.84-4.20 (1H, m), 4.02 (2H, s), 7.40 (5H, s).

【0144】

参考例42

2-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)オキシ]酢酸

【化 6 2】



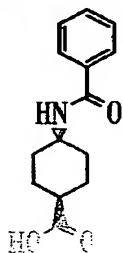
t-ブチル 2-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)オキシ]酢酸(11.46g)をトリフルオロ酢酸(35ml)に加え、室温で3時間攪拌し、濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(6.03g)を得た。

融点: 100-103℃.

参考例43

cis-4-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸

【化 6 3】



氷冷下、酢酸エチル(50ml)、10%炭酸ナトリウム水溶液(50ml)および水(50ml)の混合溶液に、cis-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (5.19g)および塩化ベンゾイル(14.06g)の酢酸エチル溶液(20ml)を加えた。室温で12時間攪拌後、1N塩酸(60ml)を加え、酢酸エチル/THFの混合溶液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物(6.86g)を得た。

融点: 194-196℃

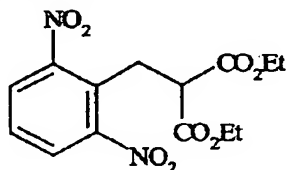
【0145】

以下の参考例に記載の化合物は参考例13と同様にして合成した。

参考例44

2-(2,6-ジニトロベンジル)マロン酸ジエチル

【化 6 4】

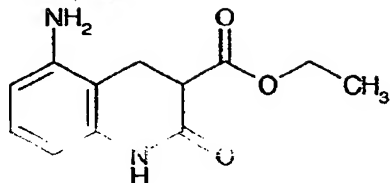


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.71 3.75 (3H, m), 4.18 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例45

5-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

【化 65】



2-(2,6-ジニトロベンジル)マロン酸ジエチル(6.47g)をエタノール(60ml)とテトラヒドロフラン(60ml)に溶解した。この溶液に10%パラジウム-炭素(0.65g)を加えて、1気圧の水素雰囲気下、室温で64時間攪拌した。触媒をろ過により取り除いて、溶媒を濃縮した。得られた残さを酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物(4.97g)を黄色粉末として得た。

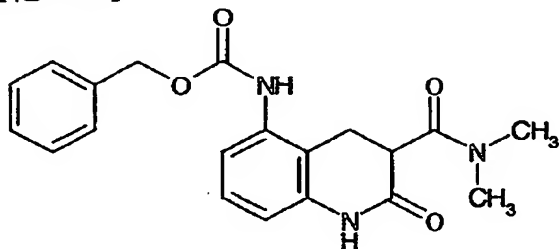
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 6.7, 15.8$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 8.9, 15.8$ Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 6.7, 9.0$ Hz), 3.72 (2H, s), 4.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.10 (1H, s).

【0146】

参考例46

ベンジル 3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリニルカーバメート

【化 66】



5-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル(4.97g)のテトラヒドロフラン(70ml)懸濁液に炭酸ナトリウム(7.15g)の水溶液(70ml)を加え氷冷し、クロロギ酸ベンジル(2.90ml)を滴下した。反応液を1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

得られた残さのエタノール(50ml)懸濁液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(13ml)

を加えた。反応液を50℃で1.5時間攪拌した。冷却後、1N塩酸水(26ml)を加え、1時間攪拌した。生じた沈殿をろ取して、水、次いでヘキサンで洗浄、乾燥した。

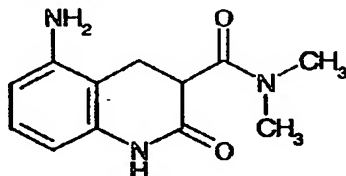
得られた残さを、ジメチルアミン塩酸塩(0.98g)、HOBt(2.23g)、WSC(2.88g)およびトリエチルアミン(1.67ml)のアセトニトリル(70ml)溶液に加えた。反応混合物を50℃で12時間攪拌した。冷却後、反応液に10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生じた沈殿をろ取し、水、次いでジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥して、標題化合物(3.19g)を淡茶色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.87 3.30 (8H, m), 3.92 (1H, dd, $J = 7.1, 12.0$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.35 7.44 (5H, m), 9.17 (1H, s), 10.32 (1H, s).

参考例47

5-アミノ-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

【化 67】



ベンジル 3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリニルカーバメート(3.17g)を、70℃でテトラヒドロフラン(120ml)/メタノール(120ml)混合溶媒に溶解した。この溶液に10%パラジウム-炭素(0.65g)を加えて、1気圧の水素雰囲気下、70℃で12時間攪拌した。冷却後、触媒をろ過により取り除いて、溶媒を濃縮した。得られた残さをテトラヒドロフラン/ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(2.01g)を淡黄色粉末として得た。

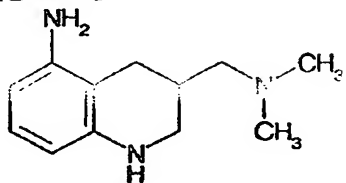
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.78 2.88 (5H, m), 3.02 (3H, s), 3.94 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.11 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.80 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 10.04 (1H, s).

【0147】

参考例48

3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリンアミン

【化 68】



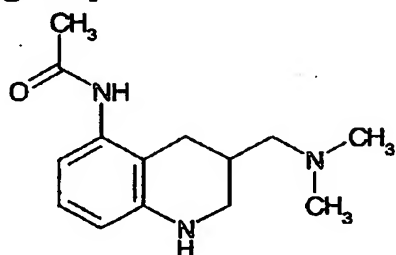
5-アミノ-N,N-ジメチル-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(2.01g) のテトラヒドロフラン(20ml)溶液にボラン-テトラヒドロフラン錯塩のテトラヒドロフラン溶液(1M, 100ml)を加えた。反応液を3.5時間加熱還流後、反応液に氷冷下、水を加え、濃縮した。残さをメタノール(15ml)に溶かし、6N塩酸(60ml)を加え12時間加熱還流した。冷却後、反応液を水酸化ナトリウム水で塩基性とし、テトラヒドロフラン/酢酸エチル=1/1で抽出した。有機層を乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1~1/2)で精製し、標題化合物(1.02g)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 2.25 (10H, m), 2.58 2.68 (1H, m), 2.87 2.97 (1H, m), 3.30 3.38 (1H, m), 3.55 (2H, s), 6.01 (1H, dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz), 6.08 (1H, dd, $J = 1.1, 8.9$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

参考例49

N-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリニル}アセトアミド

【化 69】



3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリンアミン(1.02g) のピリジン(10ml)溶液に、氷冷下、無水酢酸(0.472ml) のテトラヒドロフラン

(3ml)溶液を滴下し、2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1～酢酸エチル～酢酸エチル/エタノール=20/1)で精製し、標題化合物(1.04g)を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 2.33 (13H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 2.6, 14.4$ Hz), 2.89 2.99 (1H, m), 3.30 3.38 (1H, m), 3.95 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.92 7.08 (3H, m).

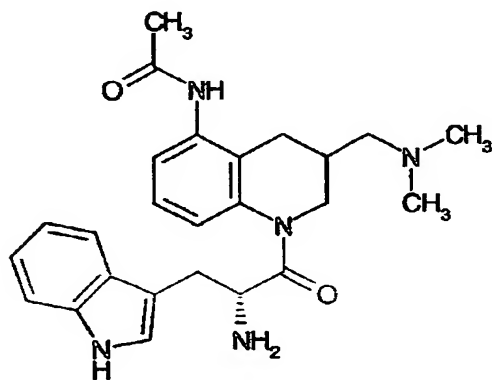
【0148】

以下の参考例50～52に記載の化合物は参考例11と同様にして合成した。

参考例50

N-{1-[(2R)-2-アミノ-3-(1-インドール-3-イル)プロパノイル]-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリニル}アセトアミド

【化70】



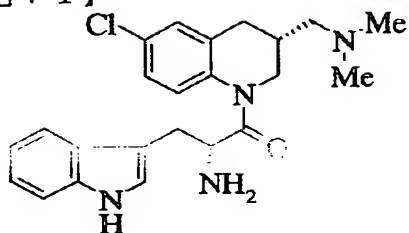
IR(KBr) : 3287, 2940, 1651, 1456, 1289, 745 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 434 $[(M+H)^+]$.

参考例51

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 71】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(6.5g)およびDMF(0.57ml)のTHF(200ml)溶液にオキサリルクロリド(8.20ml)のTHF(50ml)溶液を0℃で滴下した。反応液は0℃で90分間攪拌後濃縮し、残さをTHF(300ml)に溶解した。この溶液を6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(6.50g)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.50g)および水酸化ナトリウム(粉末、4.00g)のTHF(80ml)溶液に0℃で滴下した。室温で30分間攪拌後、反応液を氷水(400ml)にあげ、酢酸エチル(500ml)で抽出した。有機層を水(400ml)、飽和食塩水(300ml)で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル1:1, 酢酸エチル, 酢酸エチル-メタノール10:1)で精製した。得られた淡黄色アモルファスをメタノール(200ml)に溶解し、ピペリジン(2ml)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:2~酢酸エチル/メタノール=10:1)で精製し、標題化合物(8.91g)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 2942, 1645, 1487, 1456, 743 cm^{-1} .

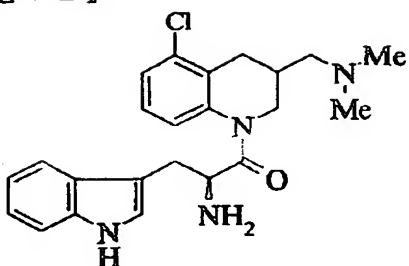
$[\alpha]_D^{20} = -198.4^\circ$ (c=0.301, MeOH)

【0149】

参考例52

1-[2-(S)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-5-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 72】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-トリプトファン(3.30g)およびDMF(0.10ml)のTHF(30ml)溶液にオキサリルクロリド(0.75ml)のTHF(20ml)溶液を0℃で滴下した。反応液は室温で2時間攪拌後濃縮し、残さをTHF(30ml)に溶解した。この溶液を5-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(0.50g)およびトリエチルアミン(0.75ml)のTHF(15ml)溶液に0℃で滴下した。0℃で30分間攪拌後、反応溶液を氷水(50ml)に加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:2~1:1)で精製した。得られた淡黄色アモルファスをメタノール(10ml)に溶解し、ピペリジン(0.5ml)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:2~酢酸エチル/メタノール=10:1)で精製し、標題化合物(0.51g)を非晶状粉末として得た。

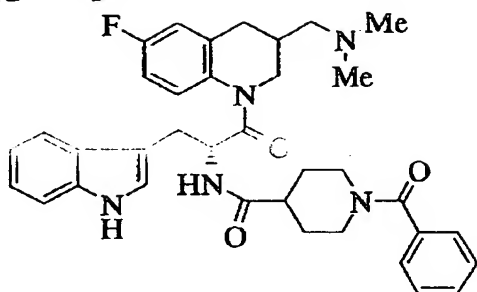
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99-2.17(4H, m), 2.15(6H, s), 2.5(1H, br m), 2.8-3.2(2H, br m), 3.5(1H, br m), 4.5(2H, m), 6.9-7.4(8H, m), 7.9(1H, br m).

【0150】

実施例1

1-ベンゾイル-N-[(1R)-2-[3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 73】



1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150mg)のアセトニトリル(3ml)溶液に、N-ベンゾイルイソニペコチン酸(115mg)、WSC(110mg)、HOBt(61mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=10:1)で精製し標題化合物(195mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) : 3289, 2942, 1632, 1497, 1447, 743, 708 cm^{-1} .

MASS (APC/MASS), m/z 610 $[(M+H)^+]$.

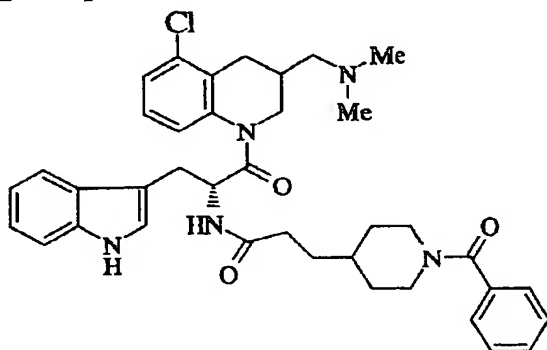
【0151】

以下の実施例2～7に記載の化合物は実施例1と同様にして合成した。

実施例2

3-(R,S)-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化 74】

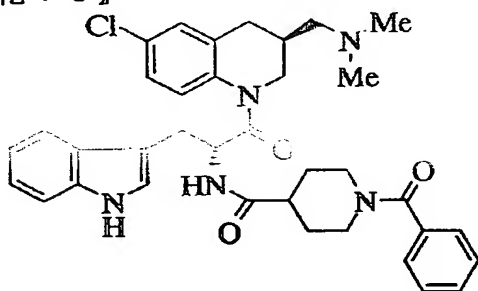


IR(KBr) : 3260, 2932, 1636, 1456, 1281, 741, 710 cm^{-1} .

実施例3

1-ベンゾイル-N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化75】



IR(KBr) : 3283, 2942, 1624, 1487, 1447, 1281, 1231, 1096, 743 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -153^\circ$ ($c = 0.496$, メタノール).

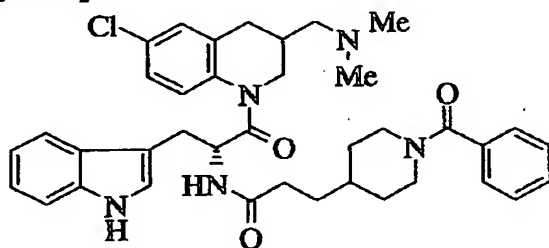
MASS (APCIMASS) : m/z 626 $[(M+H)^+]$.

【0152】

実施例4

3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化76】



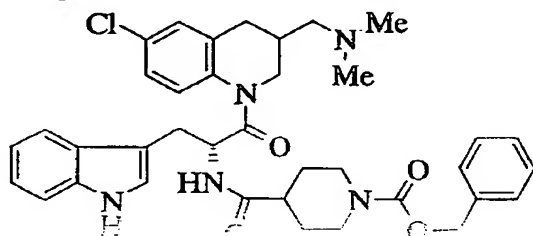
IR(KBr) : 3287, 2934, 2863, 1634, 1487, 1445, 1279, 743 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 654 $[(M+H)^+]$.

【0153】

実施例5

ベンジル 4-[[[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]アミノ]カルボニル]-1-ピペリジンカルボキシラート
【化 77】



IR(KBr) : 3308, 2948, 1686, 1634, 1487, 1433, 1215, 743 cm^{-1} .

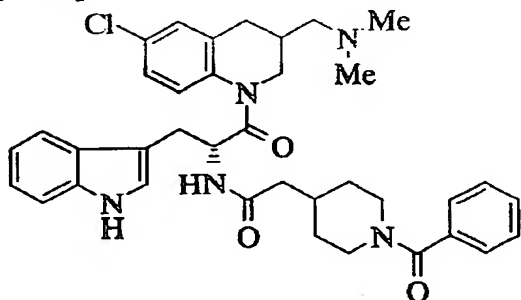
MASS (APCIMASS), m/z 656 $[(M+H)^+]$.

【0154】

実施例6

2-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]アセトアミド

【化 78】



IR(KBr) : 3283, 2936, 1634, 1487, 1445, 1279, 743 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 640 $[(M+H)^+]$.

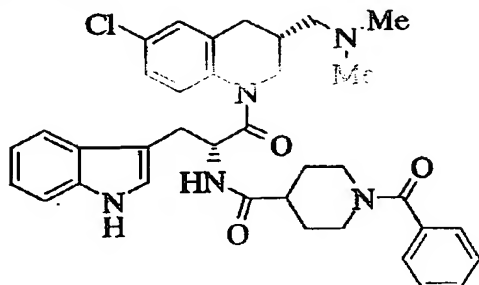
【0155】

実施例7

1-ベンゾイル-N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]アセトアミド

チル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化79】



$^1\text{H-NMR}$ (KBr) : 3289, 2944, 1634, 1487, 1435, 1280, 1084, 748 cm^{-1} .

MASS (APC/MASS), m/z 626 $[(M+H)^+]$.

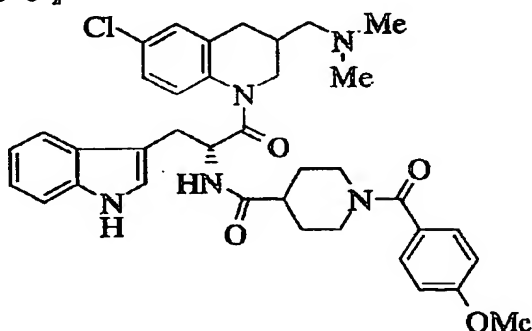
$[\alpha]_D^{20} = -147^\circ$ ($c=0.498\%$ メタノール)

【0156】

実施例8

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-1-(4-メトキシベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化80】



3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-クロロ-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-ピペリジルカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150mg)のアセトニトリル(3ml)溶液に、p-メトキシ安息香酸(57mg)、WSC(83mg)、HOBt(46mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:4~酢酸エチル/メタノール=20:1)

で精製し、標題化合物(150mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) : 3289, 2942, 1634, 1613, 1487, 1439, 1250, 743 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 656 $[(M+H)^+]$.

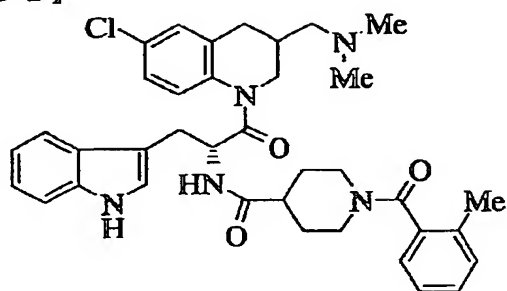
【0157】

以下の実施例9~20に記載の化合物は実施例8と同様にして合成した。

実施例9

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-(2-メチルベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化81】



IR(KBr) : 3285, 2946, 1634, 1487, 1456, 1230, 743 cm^{-1} .

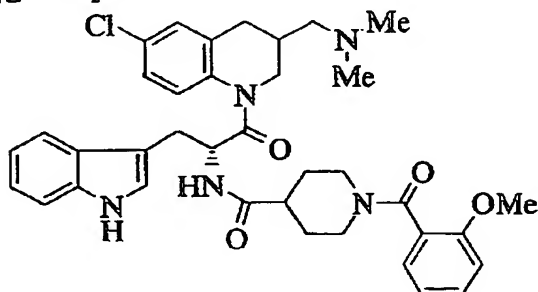
MASS (APCIMASS), m/z 640 $[(M+H)^+]$.

【0158】

実施例10

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テ
トラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシ
エチル]-1-(2-メトキシベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化82】



IR(KBr) : 3297, 2944, 1626, 1489, 1435, 1246, 743 cm^{-1} .

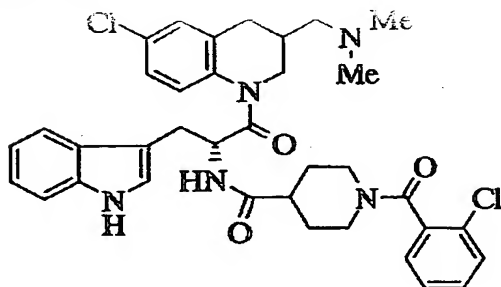
MASS (APCIMASS), m/z 656 $[(M+H)^+]$.

【0159】

実施例11

1-(2-クロロベンゾイル)-N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化83】



IR(KBr) : 3304, 2944, 2861, 1634, 1487, 1445, 743 cm^{-1} .

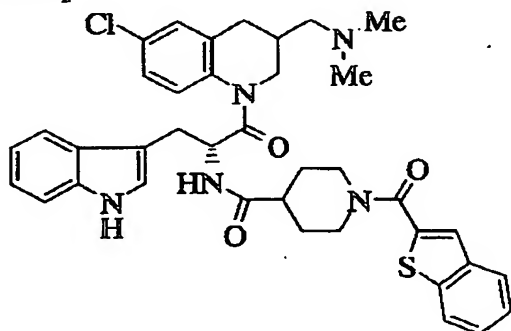
MASS (APCIMASS), m/z 660 $[(M+H)^+]$.

【0160】

実施例12

1-(1-ベンゾチオフェン-2-イルカルボニル)-N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化84】



IR(KBr) : 3289, 2944, 1632, 1487, 1456, 1273, 743 cm^{-1} .

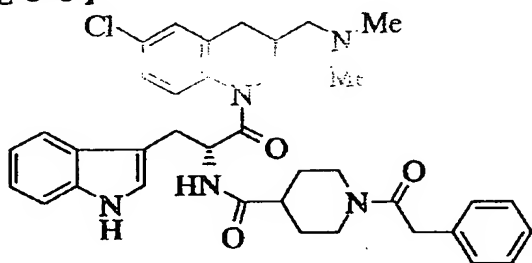
MASS (APCIMASS), m/z 682 $[(M+H)^+]$.

【0161】

実施例13

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-(2-フェニルアセチル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化85】



IR(KBr) : 3297, 2944, 1632, 1487, 1456, 1100, 741, 729 cm^{-1} .

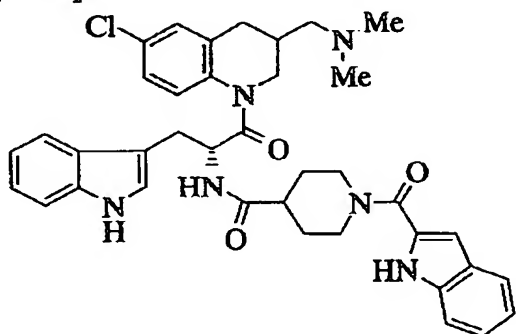
MASS (APCIMASS), m/z 640 $[(M+H)^+]$.

【0162】

実施例14

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-(1-インドール-2-イルカルボニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化86】



IR(KBr) : 3283, 2938, 1638, 1601, 1528, 1487, 1439, 745 cm^{-1} .

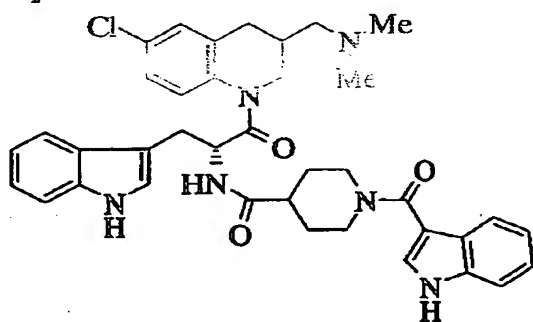
MASS (APCIMASS), m/z 665 $[(M+H)^+]$.

【0163】

実施例15

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-(1-インドール-3-イルカルボニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化87】



IR(KBr) : 3283, 2942, 1636, 1595, 1532, 1487, 1439, 743 cm^{-1} .

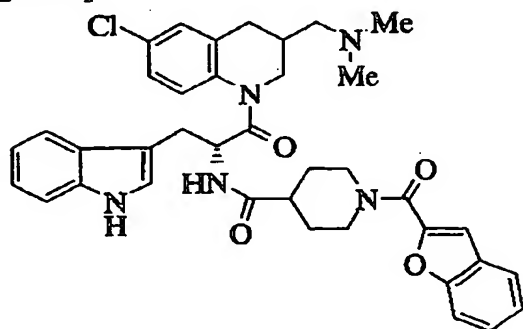
MASS (APC/MASS), m/z 665 $[(M+H)^+]$.

【0164】

実施例16

1-(1-ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化88】



IR(KBr) : 3285, 2938, 1632, 1487, 1437, 1177, 745 cm^{-1} .

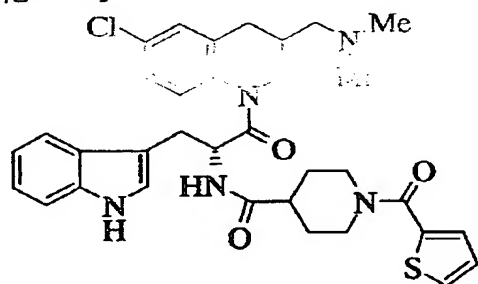
MASS (APCIMASS), m/z 666 $[(M+H)^+]$.

【0165】

実施例17

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-(2-チエニルカルボニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化89】



IR(KBr) : 3291, 2938, 1636, 1522, 1487, 1439, 1273, 741 cm^{-1} .

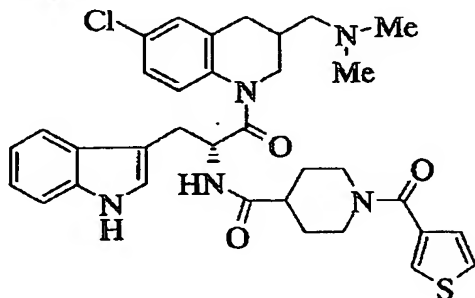
MASS (APCIMASS), m/z 632 $[(M+H)^+]$.

【0166】

実施例18

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-(3-チエニルカルボニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化90】



IR(KBr) : 3293, 2942, 1634, 1526, 1487, 1445, 1275, 741 cm^{-1} .

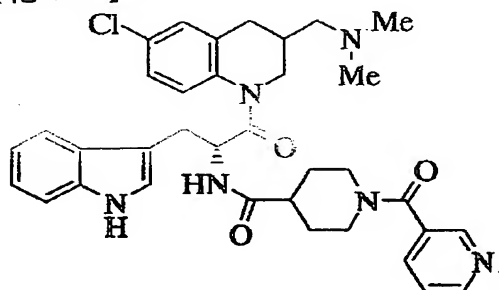
MASS (APCIMASS), m/z 632 $[(M+H)^+]$.

【 0 1 6 7 】

実施例19

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-(3-ピリジニルカルボニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 9 1】



IR(KBr) : 3293, 2944, 1634, 1487, 1441, 1283, 741 cm^{-1} .

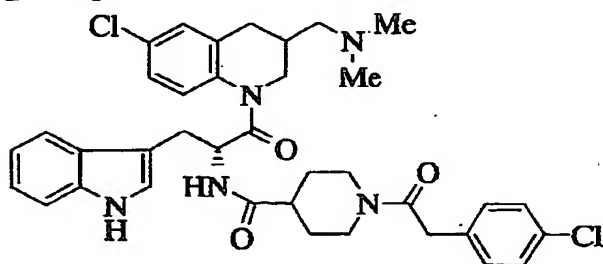
MASS (APCIMASS), m/z 627 $[(M+H)^+]$.

【 0 1 6 8 】

実施例20

N-[(1R)-2-[6-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-[2-(4-クロロフェニル)アセチル]-4-ピペリジンカルボキサ
ミド

【化 9 2】



IR(KBr) : 3297, 2969, 1634, 1487, 1456, 1092, 743 cm^{-1} .

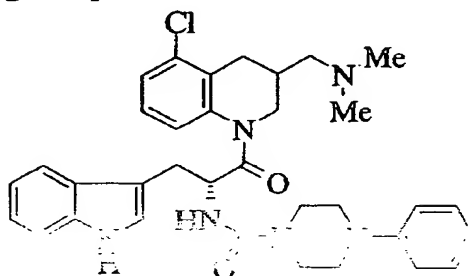
MASS (APCIMASS), m/z 674 $[(M+H)^+]$.

【 0 1 6 9 】

実施例 21

N-[(1R)-2-[5-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド

【化 93】



1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-5-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(154mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.07ml)のアセトニトリル溶液(5ml)に、炭酸N,N'-ジスクシンイミジル(96mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に1-フェニルピペラジン(62mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.07ml)のアセトニトリル溶液(5ml)を加えた。反応液を室温でさらに3時間攪拌した後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(136mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3266, 2971, 2820, 1636, 1458, 1233, 743 cm^{-1}

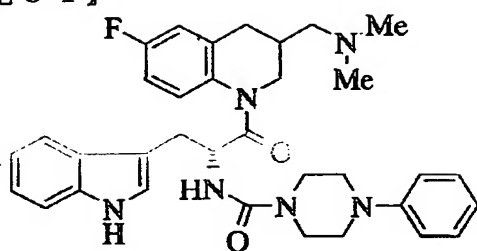
【0170】

以下の実施例22～25に記載の化合物は実施例21と同様にして合成した。

実施例22

N-[(1R)-2-[3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド

【化 9 4】

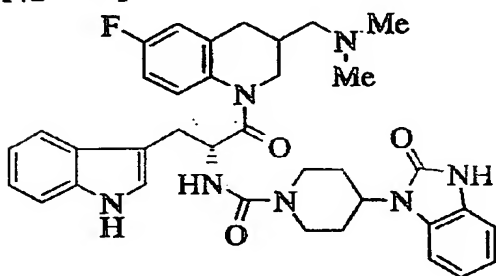
IR(KBr) : 3268, 2857, 2822, 1632, 1497, 1233, 760 cm^{-1} .MASS (APC/MASS), m/z 583 $[(M+H)^+]$.

【0171】

実施例23

N-[(1R)-2-[3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 9 5】

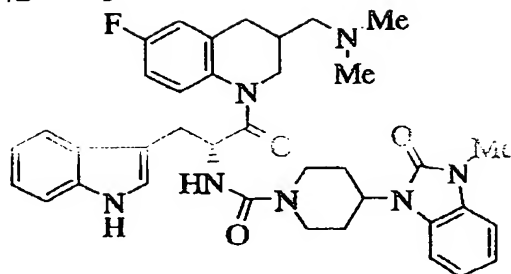
IR(KBr) : 3252, 2940, 1694, 1632, 1495, 1244, 756 cm^{-1} .MASS (APC/MASS), m/z 638 $[(M+H)^+]$.

【0172】

実施例24

N-[(1R)-2-[3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 96】



IR(KBr) : 3254, 2938, 1694, 1634, 1497, 1435, 1242, 752 cm^{-1} .

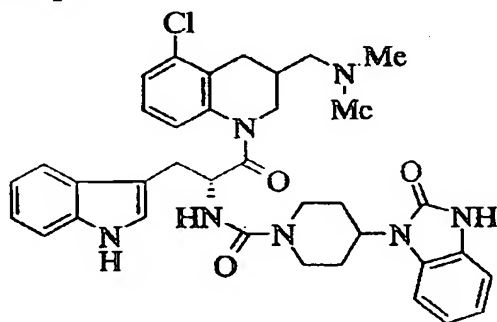
MASS (APCIMS) : 652 [(M+H) $^{+}$].

【0173】

実施例25

N-[(1R)-2-[5-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 97】



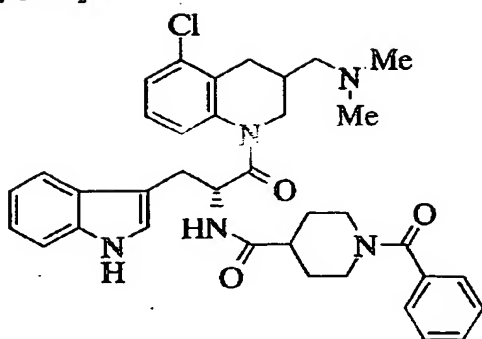
IR(KBr) : 3272, 2971, 1694, 1634, 1483, 1464, 1246, 741 cm^{-1} .

【0174】

実施例26

1-ベンゾイル-N-[(1R)-2-[5-クロロ-3-(R,S)-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 98】



1-[2-(P)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-5-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(151mg)、1-ベンゾイル-4-ピペリジンカルボン酸(94mg)およびHOBt(60mg)をアセトニトリル(5ml)に加えた混合液にWSC(101mg)を室温に加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(218mg)を非晶状粉末として得た。

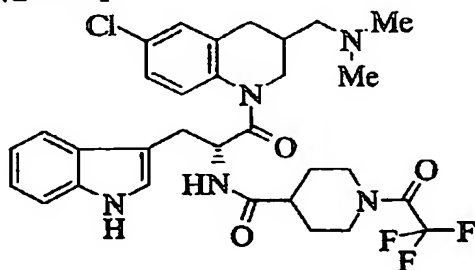
IR(KBr) : 3283, 2934, 1634, 1281, 739, 708 cm^{-1} .

【0175】

実施例27

N-[(1R)-2-[(3R,S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-トリフルオロアセチル-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 99】



実施例1と同様にして標題化合物を得た。

IR(KBr) : 3308, 2946, 1694, 1634, 1487, 1175, 1144, 745 cm^{-1} .

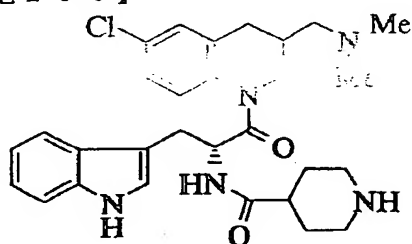
MASS (APCIMASS), m/z 618 $[(M+H)^+]$.

【0176】

実施例28

N-[(1R)-2-[(3R,S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化100】



N-[(1R)-2-[(3R,S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-トリフルオロアセチル-4-ピペリジンカルボキサミド(200mg)のメタノール(4ml)溶液に10%炭酸カリウム水溶液(2ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物(155mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) : 3279, 2944, 2822, 1636, 1487, 1233, 743 cm^{-1} .

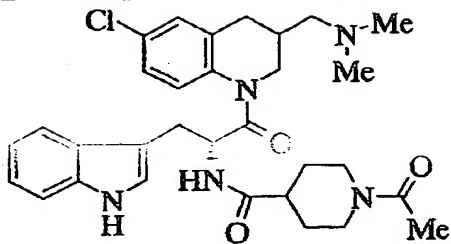
MASS (APCIMASS), m/z 522 $[(M+H)^+]$.

【0177】

実施例29

1-アセチル-N-[(1R)-2-[(3R,S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 101】



N-[(1R)-2-[(3R,S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド(150mg)の酢酸エチル(1.5ml)溶液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、氷冷下アセチルクロライド(0.031ml)を滴下した。30分間攪拌後、酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物(80mg)を非晶状粉末として得た。

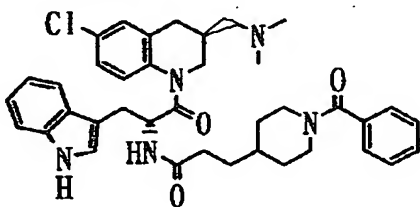
【0178】

以下の実施例30～36に記載の化合物は実施例1と同様にして合成した。

実施例30

3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]プロパンアミド

【化 102】



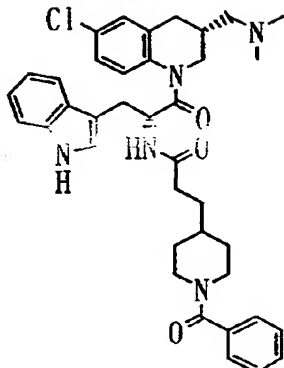
IR(KBr) : 3289, 2932, 1632, 1487, 1447, 741, 710 cm^{-1} .

MASS (APC/MASS), m/z 654 $[(M+H)^+]$.

実施例31

3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]プロパンアミド

【化103】



IR(KBr) : 3289, 2936, 1634, 1487, 1445, 743, 710 cm^{-1} .

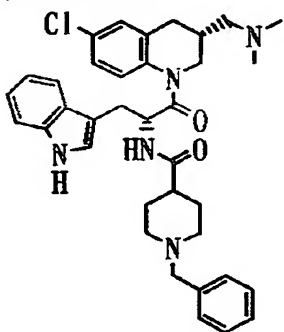
$[\alpha]_D^{20} = -135.2^\circ$ ($c=0.302$, MeOH)

【0179】

実施例32

1-ベンジル-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペジリンカルボキサミド

【化104】

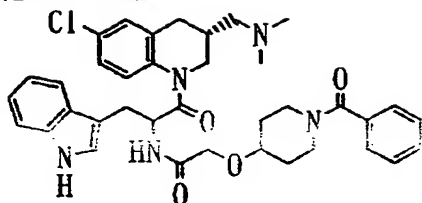


IR(KBr) : 3306, 2940, 2768, 1634, 1487, 1456, 741 cm^{-1}

実施例33

2-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)オキシ]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]アセトアミド

【化 105】



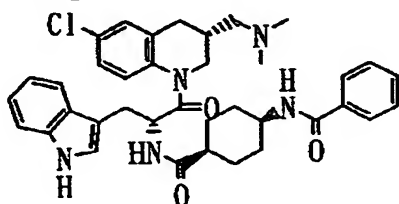
IR(KBr) : 3274, 2936, 1651, 1487, 1441, 1100, 743 cm^{-1}

【0180】

実施例34

N-[cis-4- ({[(1R)-2- [6-クロロ-3- (R) - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル] -1- (1-インドール-3-イルメチル) -2-オキシエチル] アミノ } カルボニル) シクロヘキシル] ベンズアミド

【化 106】

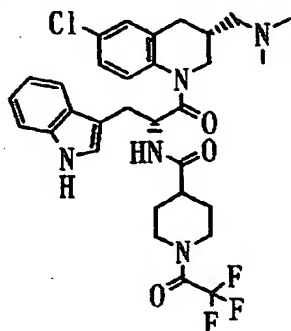


IR(KBr) : 3297, 2936, 1636, 1528, 1487, 743 cm^{-1}

実施例35

N-[(1R)-2- [(3R) -6-クロロ-3- [(ジメチルアミノ)メチル] -1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル] -1- (1-インドール-3-イルメチル) -2-オキシエチル] -1-トリフルオロアセチル-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 107】



IR(KBr) : 3318, 2944, 1694, 1632, 1175, 1144, 743 cm^{-1} .

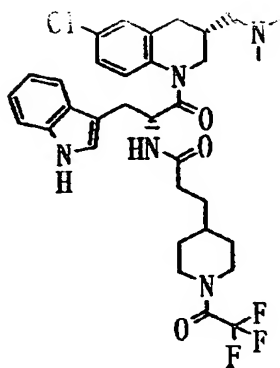
$[\alpha]_D^{20} = -139.7^\circ$ ($c=0.308$, MeOH)

【0181】

実施例36

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-[1-(トリフルオロアセチル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化108】

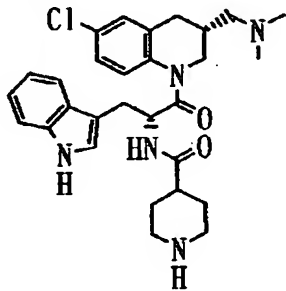


IR(KBr) : 3301, 2938, 1688, 1344, 1487, 1204, 1146, 745, 667 cm^{-1}

実施例37

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化109】



実施例28と同様にして標題化合物を得た。

IR(KBr) : 3285, 2942, 1634, 1487, 743 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -167.0^\circ$ ($c = 0.308$, メタノール).

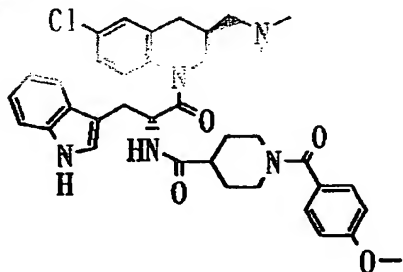
【 0 1 8 2 】

以下の実施例38～50に記載の化合物は実施例8と同様にして合成した。

実施例38

N-[(1R)-2-[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-(4-メトキシベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 1 1 0】



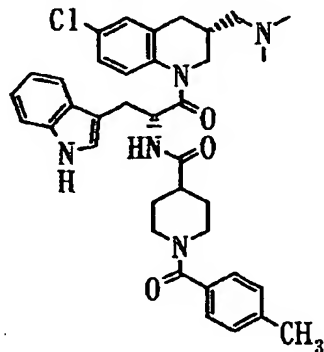
IR(KBr) : 3289, 2946, 1609, 1487, 1435, 1250, 841, 743 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 656 [(M+H) $^{+}$].

実施例39

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-(4-メチルベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 1 1 1】



IR(KBr) : 3303, 2942, 1630, 1439, 743 cm^{-1} .

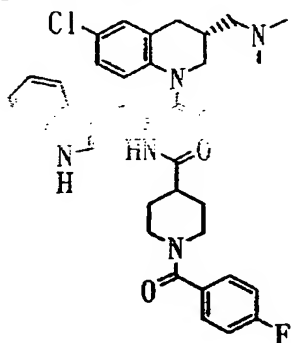
MASS (FAB), m/z 640.3 [(M+H) $^{+}$]

【0183】

実施例40

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化112】



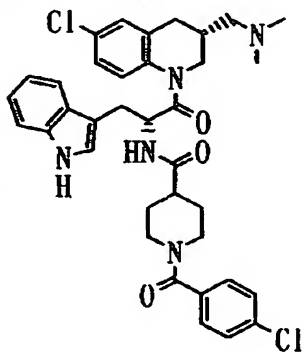
IR(KBr): 3297, 2944, 1636, 1437, 1227, 745 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 644.2 $[(M+H)^+]$

実施例41

1-(4-クロロベンゾイル)-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化113】



IR(KBr): 3303, 2942, 1630, 1439, 743 cm^{-1} .

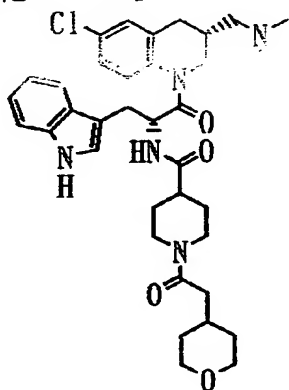
MASS (FAB), m/z 660.2 $[(M+H)^+]$

【0184】

実施例42

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセチル)-4-ピペリ
ジンカルボキサミド

【化114】

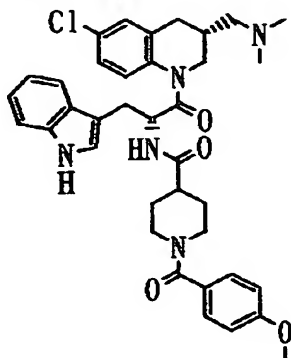


IR(KBr) : 3294, 2932, 1634, 1487, 1186, 1094, 741 cm^{-1}

実施例43

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-(4-メトキシベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化115】



IR(KBr) : 3277, 2938, 1634, 1613, 1487, 1435, 1250, 841, 743 cm^{-1} .

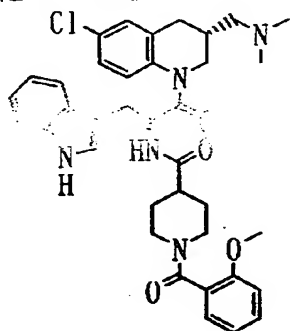
$[\alpha]_D^{20} = -143.7^\circ$ (c=0.309, MeOH)

【0185】

実施例44

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-(2-メトキシベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化116】



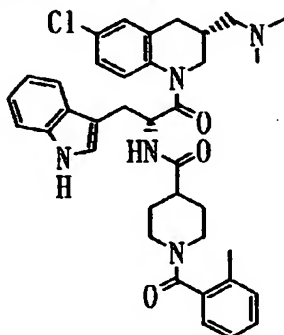
IR(KBr) : 3283, 2940, 1632, 1487, 1250, 743 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -140.2^\circ$ ($c=0.308$, MeOH)

実施例45

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-
テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキ
ソエチル]-1-(2-メチルベンゾイル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化117】



IR(KBr) : 3300, 2946, 1634, 1487, 1441, 743 cm^{-1} .

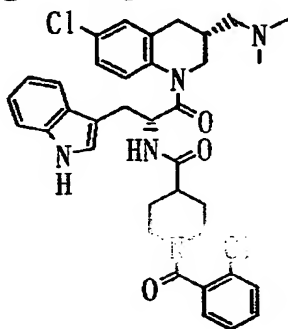
$[\alpha]_D^{20} = -143.3^\circ$ ($c=0.307$, MeOH)

【0186】

実施例46

1-(2-クロロベンゾイル)-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 118】



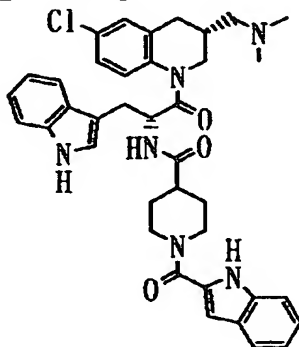
IR(KBr) : 3287, 2944, 1634, 1487, 1445, 741 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -139.9^\circ$ (c=0.303, MeOH)

実施例47

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-(インドール-2-イルカルボニル)-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 119】



IR(KBr) : 3291, 2942, 1636, 1605, 1487, 1437, 747 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -140.4^\circ$ (c=0.307, MeOH)

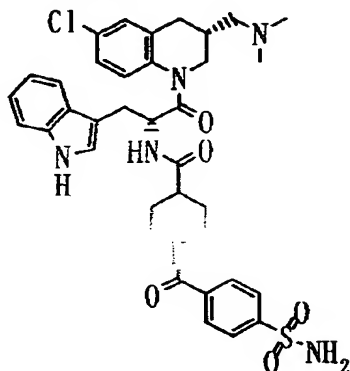
【0187】

実施例48

1-[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ

-3- [(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1
 -(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボ
 キサミド

【化 1 2 0】

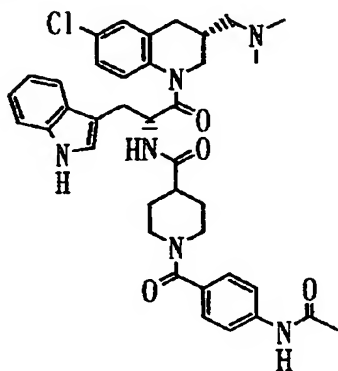


IR(KBr) : 3268, 2942, 1634, 1487, 1339, 1165, 1096, 745, 608 cm^{-1}

实施例49

1-[4-(アセチルアミノ)ベンゾイル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 1 2 1】



IR(KBr) : 3301, 2938, 1634, 1532, 1487, 1441, 743 cm^{-1}

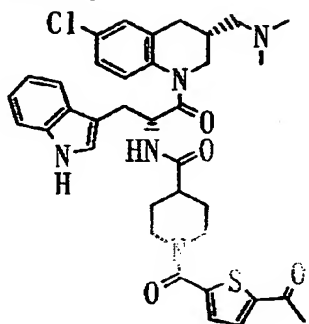
【0 1 8 8】

实施例50

1-[(5-アセチル-2-チエニル) カルボニル] -N- [(1R)-2-[(3R)-6-ク

クロロ-3- [(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル
]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカル
ボキサミド

【化 1 2 2】

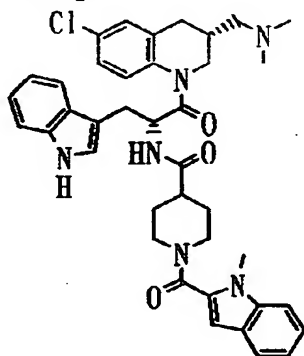


IR(KBr) : 3308, 2942, 1634, 1487, 1424, 1271, 743 cm^{-1}

実施例51

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テ
トラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシ
エチル]-1-(1-メチルインドール-2-イルカルボニル)-4-ピペリジンカル
ボキサミド

【化 1 2 3】



N-メチルインドール-2-カルボン酸(60mg) のアセトニトリル(3ml)およびTHF(3
ml)混合溶液に、HOBt(54mg)、WSC(70mg)およびN-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ
-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1
-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカルボ
キサミド(160mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶

液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/メタノール=50:1)で精製し、標題化合物(161mg)を非晶状粉末として得た。

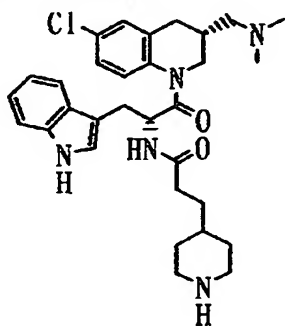
IR(KBr) : 3303, 2968, 2942, 1632, 1487, 741 cm^{-1}

【0189】

実施例52

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-(4-ピペリジニル)プロパンアミド

【化124】



N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-[1-(トリフルオロアセチル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド(194mg)のメタノール溶液(4 ml)に10%炭酸カリウム水溶液を加えた。反応液を室温で12時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた非晶状粉末をIPEで洗浄し、標題化合物(146 mg)を得た。

IR(KBr) : 3287, 2924, 1636, 1487, 741 cm^{-1}

【0190】

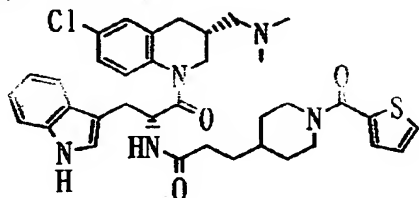
以下の実施例53~78に記載の化合物は実施例8と同様にして合成した。

実施例53

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソ

エチル] -3-[1-(2-チエニルカルボニル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 2 5】



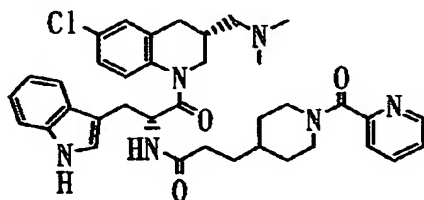
IR(KBr) : 3299, 2926, 1634, 1487, 1443, 739 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 660 $[(M+H)^+]$.

実施例54

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-[1-(2-ピリジルカルボニル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 2 6】



IR(KBr) : 3287, 2928, 1634, 1487, 745 cm^{-1} .

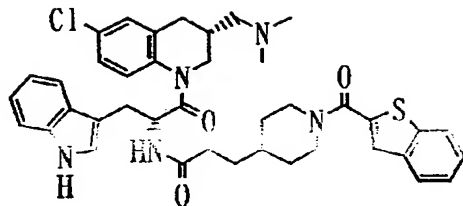
MASS (APCIMASS), m/z 655 $[(M+H)^+]$.

【0 1 9 1】

実施例55

3-[1-(2-ベンゾチオフェンカルボニル)-4-ピペリジニル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]プロパンアミド

【化 1 2 7】



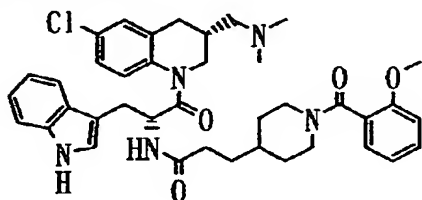
IR(KBr) : 3297, 2934, 1635, 1487, 743 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 710 $[(M+H)^+]$.

実施例56

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(2-メトキシベンゾイル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 2 8】



IR(KBr) : 3272, 2934, 1634, 1487, 1248, 743 cm^{-1} .

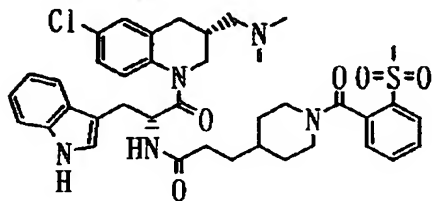
MASS (APCIMASS), m/z 684 $[(M+H)^+]$.

【0 1 9 2】

実施例57

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-[2-(メチルスルホニル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 2 9】



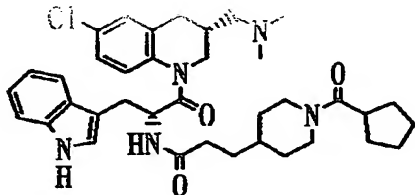
IR(KBr) : 3299, 2930, 1634, 1487, 1314, 1154, 781, 743 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 732 $[(M+H)^+]$.

実施例58

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(シクロペンチルカルボニル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化130】



IR(KBr) : 3285, 2944, 1638, 1487, 1439, 743 cm^{-1} .

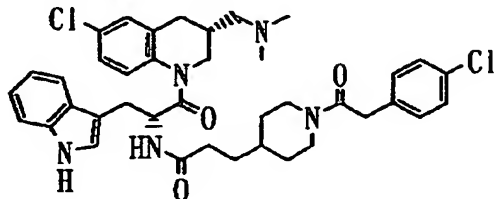
MASS (APCIMASS), m/z 646 $[(M+H)^+]$.

【0193】

実施例59

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-[(4-クロロフェニル)アセチル]-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化131】



IR(KBr) : 3287, 2934, 1640, 1489, 1092, 808, 743 cm^{-1} .

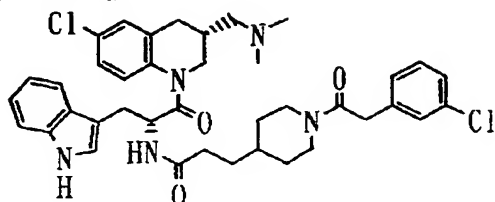
MASS (APCIMASS), m/z 702 $[(M+H)^+]$.

実施例60

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テ

トラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソ
エチル]-3-[1-[(3-クロロフェニル)アセチル]-4-ピペリジニル]プロパン
アミド

【化 1 3 2】



IR(KBr) : 3299, 2930, 1636, 1487, 743, 685 cm^{-1} .

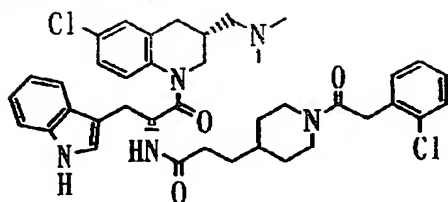
MASS (APCIMASS), m/z 702 $[(M+H)^+]$.

【0 1 9 4】

実施例61

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テ
トラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソ
エチル]-3-[1-[(2-クロロフェニル)アセチル]-4-ピペリジニル]プロパン
アミド

【化 1 3 3】



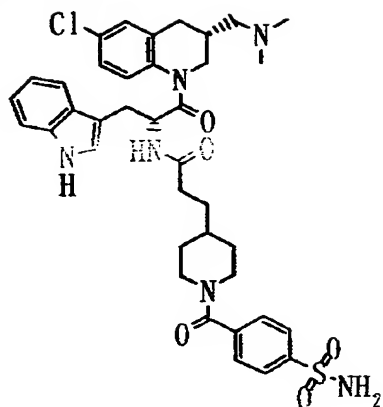
IR(KBr) : 3291, 2934, 1636, 1487, 1040, 747 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 702 $[(M+H)^+]$.

実施例62

3-[1-[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-N-[(1R)-2-
-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-
1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]プロ
パンアミド

【化 134】



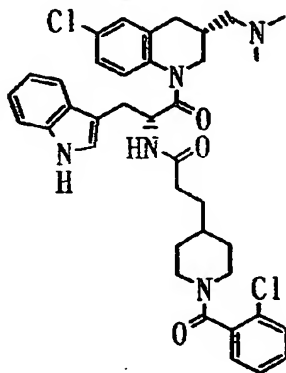
IR(KBr) : 2936, 1632, 1489, 1456, 1339, 1165, 743, 667 cm^{-1}

【0195】

実施例63

3-[1-(2-クロロベンゾイル)-4-ピペリジニル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化 135】

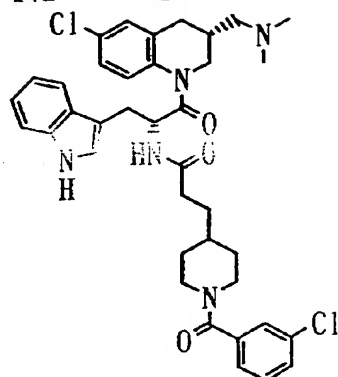


IR(KBr) : 3290, 2932, 2861, 1634, 1487, 1445, 743 cm^{-1}

実施例64

3-[1-(3-クロロベンゾイル)-4-ピペリジニル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化 136】



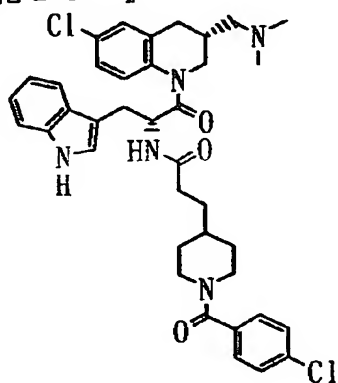
IR(KBr) : 3289, 2932, 1634, 1487, 1443, 1281, 741 cm^{-1}

【0196】

実施例65

3-[1-(4-クロロベンゾイル)-4-ピペリジニル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化 137】

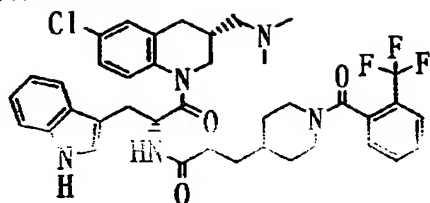


IR(KBr) : 3287, 2934, 1634, 1487, 1445, 1279, 1090, 837, 743 cm^{-1}

実施例66

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 138】



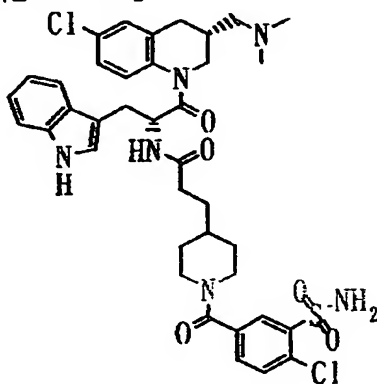
IR(KBr) : 3289, 2936, 1634, 1489, 1441, 1318, 1175, 1130, 743 cm^{-1}

【0197】

実施例67

3- [1- [3- (アミノスルホニル)-4-クロロベンゾイル] -4-ピペリジニル] -
N- [(1R)-2- [(3R)-6-クロロ-3- [(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テ
トラヒドロ-1-キノリニル] -1- (1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシ
エチル] プロパンアミド

【化 139】

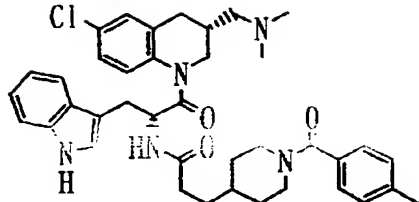


IR(KBr) : 3275, 2971, 2934, 1634, 1487, 1445, 1339, 1167, 1042, 745, 594
 cm^{-1}

実施例68

N- [(1R)-2- [(3R)-6-クロロ-3- [(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒド
ロ-1-キノリニル] -1- (1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル] -3- [1- (4-
メチルベンゾイル)-4-ピペリジニル] プロパンアミド

【化 1 4 0】



IR(KBr): 3266, 2934, 1638, 1439, 743 cm^{-1} .

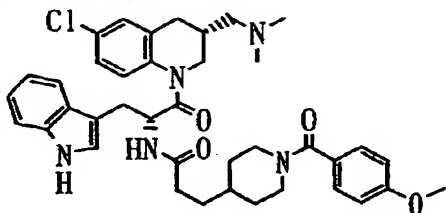
MASS (FAB), m/z 668.3 [(M+H) $^{+}$]

【化 1 4 1】

実施例69

N-[(1R)-2-[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1H-quinolin-1-yl]-1-(1-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]-3-[1-(4-methoxybenzoyl)-4-piperidinyl]propanamide

【化 1 4 1】



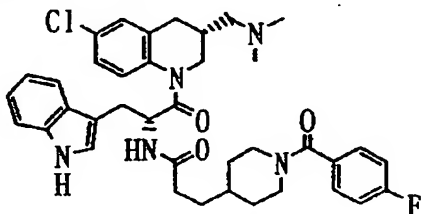
IR(KBr): 3285, 2936, 1638, 1439, 1250, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 684.2 [(M+H) $^{+}$]

実施例70

N-[(1R)-2-[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1H-quinolin-1-yl]-1-(1-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]-3-[1-(4-fluorobenzoyl)-4-piperidinyl]propanamide

【化 1 4 2】



IR(KBr): 3287, 2932, 1636, 1443, 1233, 743 cm^{-1} .

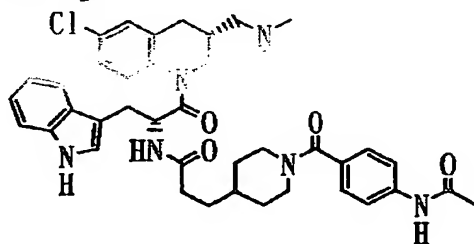
MASS (FAB), m/z 672.2 $[(M+H)^+]$

【0199】

実施例71

3-[1-[4-(アセチルアミノ)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化143】



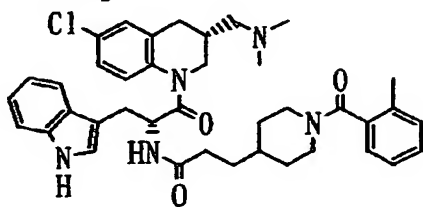
IR(KBr): 3303, 2934, 1638, 1530, 849, 723 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 711.2 $[(M+H)^+]$

実施例72

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(2-メチルベンゾイル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化144】



IR(KBr): 3291, 2930, 1636, 1441, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 668.3 $[(M+H)^+]$

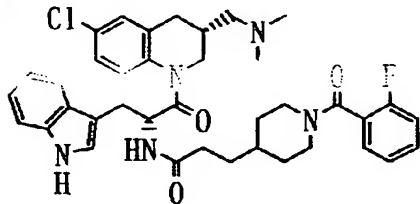
【0200】

実施例73

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(2-

フルオロベンゾイル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 4 5】



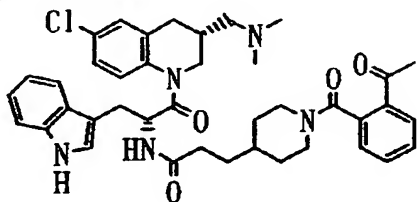
IR(KBr) : 3304, 2934, 1632, 1456, 743cm⁻¹.

MISS (FIB) r/s 672 2 [(M+H)⁺]

实施例74

3-[1-(2-アセチルベンゾイル)-4-ピペリジニル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化 1 4 6】



IR(KBr) : 3303, 2932, 1636, 1437, 1260, 743 cm^{-1} .

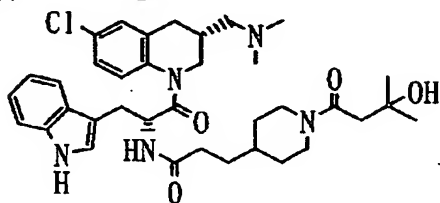
MASS (FAB), m/z 696.2 $[(M+H)^+]$

【0 2 0 1】

实施例75

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 4 7】



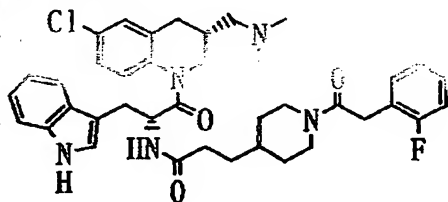
IR(KBr) : 3277, 2932, 1640, 1487, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 650.3 $[(M+H)^+]$

実施例76

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-[(2-フルオロフェニル)アセチル]-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 4 8】



IR(KBr) : 3301, 2932, 1638, 1491, 1233, 745 cm^{-1} .

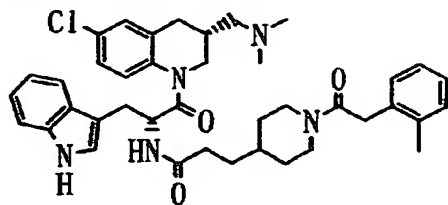
MASS (FAB), m/z 686.2 $[(M+H)^+]$

【 0 2 0 2 】

実施例77

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-[(2-メチルフェニル)アセチル]-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 4 9】



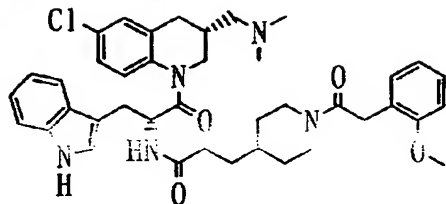
IR(KBr) : 3281, 2930, 1636, 1456, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 682.2 $[(M+H)^+]$

実施例78

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-[(2-メトキシフェニル)アセチル]-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 5 0】

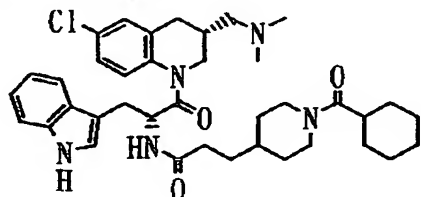
IR(KBr): 3281, 2938, 1638, 1491, 1246, 743 cm^{-1} .MASS (FAB), m/z 698.3 [(M+H) $^+$]

「 0 2 0 8 」

実施例79

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-[1-(シクロヘキシルカルボニル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 1 5 1】



3-(4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]プロパンアミド(180mg)とトリエチルアミン(40mg)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド(58mg)を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチル=1/1で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/エタノール=20/1)で精製し、標題化合物(144mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3285, 2932, 1636, 1487, 1447, 741 cm^{-1} .MASS (APCIMASS), m/z 660 [(M+H) $^+$].

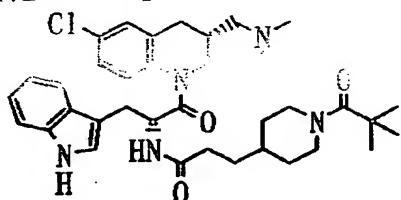
【0204】

以下の実施例80～86に記載の化合物は実施例79と同様にして合成した。

実施例80

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化152】



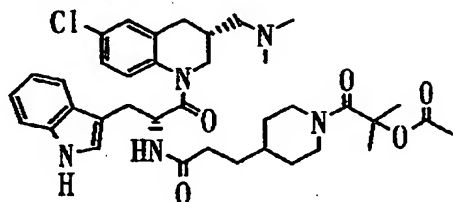
IR(KBr): 3287, 2932, 1634, 1487, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 634.2 $[(M+H)^+]$

実施例81

2-[4-(3-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]アミノ-3-オキソプロピル)-1-ピペリジニル]-1,1-ジメチル-2-オキシエチル アセテート

【化153】



IR(KBr): 3275, 2934, 1576, 1437, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 678.3 $[(M+H)^+]$

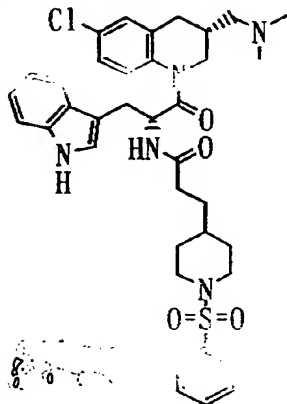
【0205】

実施例82

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシ

エチル] -3-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 154】

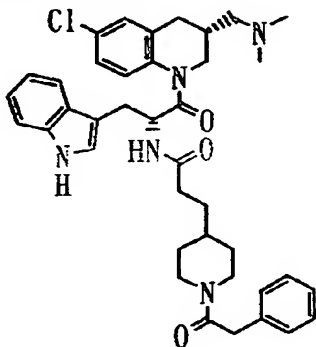


IR(KBr) : 2934, 1645, 1489, 1339, 1167, 741, 579 cm^{-1}

実施例83

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシ
エチル] -3-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 155】



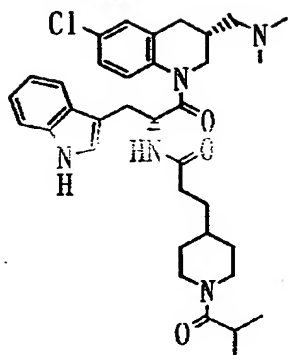
IR(KBr) : 3272, 2934, 1634, 1487, 1456, 1271, 1233, 741 cm^{-1}

【0206】

実施例84

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシ
エチル] -3-(1-イソブチリル-4-ピペリジニル)プロパンアミド

【化 156】

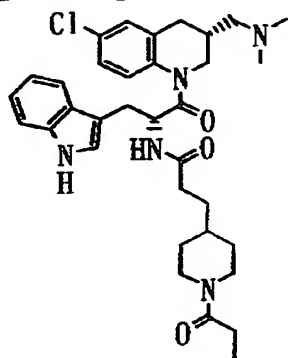


IR(KBr) : 3282, 2932, 1640, 1487, 743 cm^{-1}

実施例85

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-(1-プロピオニル-4-ピペリジニル)プロパンアミド

【化 157】



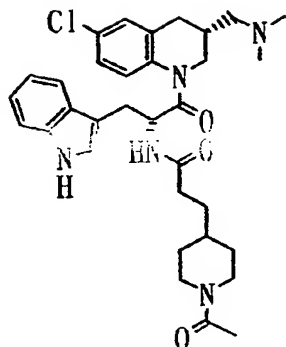
IR(KBr) : 3279, 2936, 1634, 1487, 1233, 743 cm^{-1}

【0207】

実施例86

3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化 158】

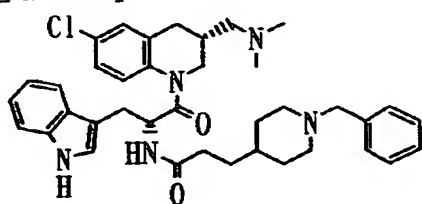


IR (KBr) : 3268, 2934, 1634, 1487, 1456, 1271, 1235, 743 cm^{-1}

実施例 87

3-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化 159】



3-(4-ピペリジニル)-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド(193mg)のエタノール(6ml)溶液に、ベンズアルデヒド(39 μ l)を室温で加え、15分間攪拌した。この反応混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(82mg)を室温で加えた。反応液を室温で12時間攪拌後、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチル=1/1で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル)で精製し、標題化合物(108mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) : 3299, 2934, 1487, 741 cm^{-1} .

MASS (APC/MASS), m/z 640 $[(M+H)^+]$.

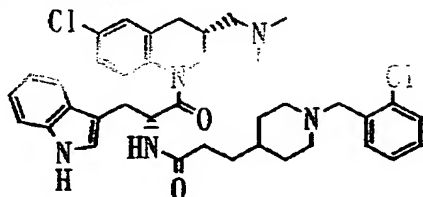
【0208】

以下の実施例88～95に記載の化合物は実施例87と同様にして合成した。

実施例88

3-[1-(2-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化160】



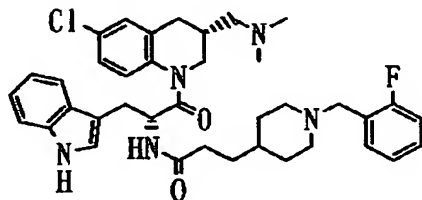
IR(KBr) : 3289, 2932, 1636, 1487, 743cm⁻¹.

MASS (APCIMASS), m/z 674 [(M+H)⁺].

実施例89

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(2-フルオロベンジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化161】



IR(KBr) : 3302, 2924, 1636, 1487, 758, 743cm⁻¹.

MASS (APCIMASS), m/z 658 [(M+H)⁺].

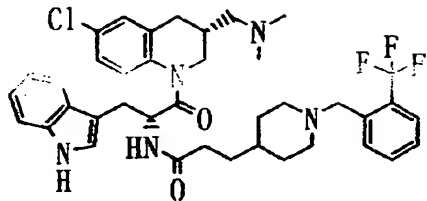
【0209】

実施例90

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-ピペリジニル]プロ

パンアミド

【化 162】



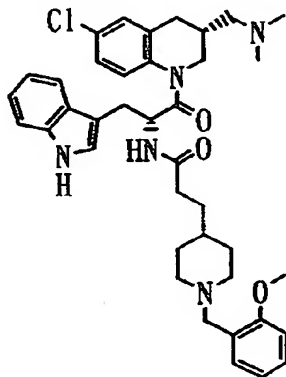
IR(KBr) : 3301, 2926, 1634, 1487, 1314, 1121, 772, 743 cm^{-1} .

MASS (APC/MASS), m/z 708 $[(M+H)^+]$

実施例91

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-[1-(2-メトキシベンジル)-4-ピペリジニル] プロパンアミド

【化 163】



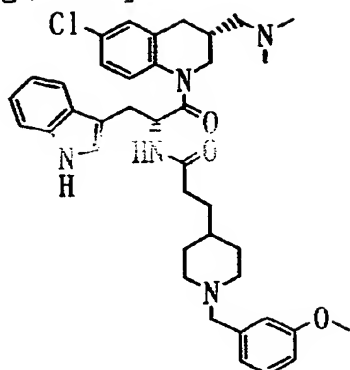
IR(KBr) : 3293, 2934, 1632, 1489, 1240, 1100, 741 cm^{-1}

【0210】

実施例92

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-[1-(3-メトキシベンジル)-4-ピペリジニル] プロパンアミド

【化 164】

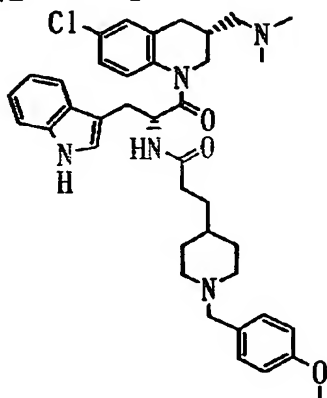


IR(KBr) : 3301, 2922, 2768, 1632, 1487, 1456, 1265, 743 cm^{-1}

実施例93

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(4-メトキシベンジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 165】



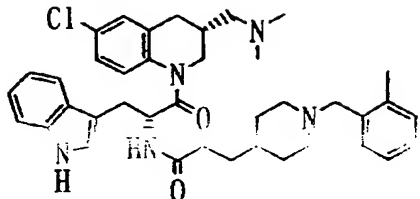
IR(KBr) : 3289, 2926, 2768, 1634, 1512, 1487, 1456, 1246, 1179, 1101, 1038, 822, 741 cm^{-1}

【0211】

実施例94

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(2-メチルベンジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 166】



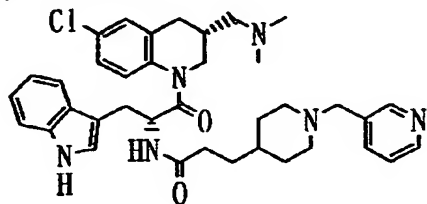
IR(KBr): 3291, 2922, 1632, 1487, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 654.3 $[(M+H)^+]$

実施例96

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-[1-(3-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 167】



IR(KBr): 3270, 2932, 1638, 1487, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 641.2 $[(M+H)^+]$

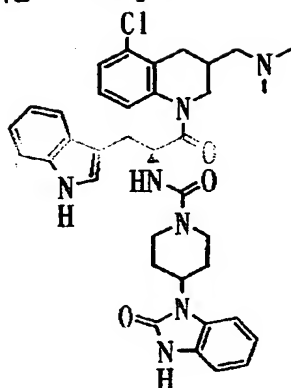
【0212】

以下の実施例96~102に記載の化合物は実施例21と同様にして合成した。

実施例96

N-[(1S)-2-[(3R,S)-5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 168】



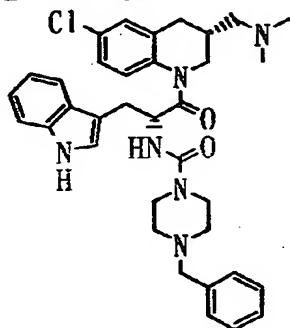
IR(KBr) : 3248, 2938, 1696, 1460, 1373, 741 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 654.2 $[(M+H)^+]$

実施例97

4-ベンジル-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-1-ピペラジincarボキサミド

【化 169】



IR(KBr) : 3268, 2938, 1632, 1487, 1233, 741 cm^{-1} .

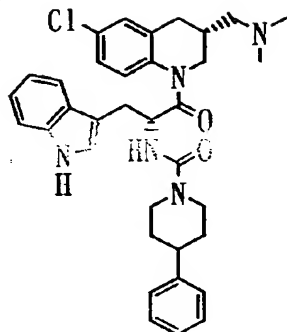
MASS (FAB), m/z 613.3 $[(M+H)^+]$

【0213】

実施例98

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 170】



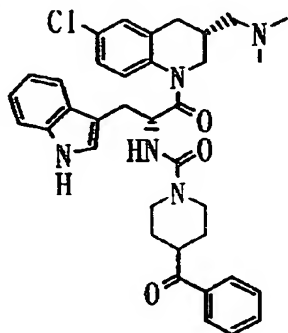
IR(KBr): 2934, 1630, 1487, 1229, 743 cm^{-1}

MASS (FAB), m/z 598.2 $[(M+H)^+]$

実施例99

4-ベンゾイル-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 171】



IR(KBr): 3254, 2946, 1636, 1487, 1209, 743 cm^{-1} .

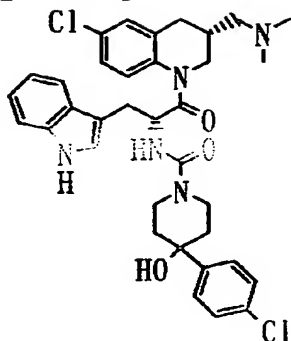
MASS (FAB), m/z 626.3 $[(M+H)^+]$

【0214】

実施例100

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 172】



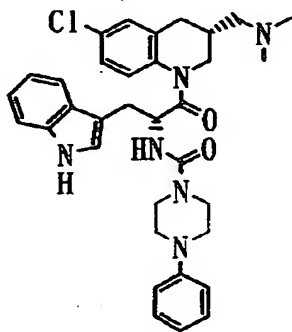
IR(KBr) : 3303, 2942, 1624, 1487, 743 cm^{-1} .

MASS (FAB), m/z 648.2 $[(M+H)^+]$

実施例101

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド

【化 173】



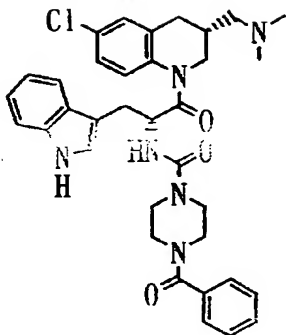
IR(KBr) : 3279, 2820, 1634, 1489, 1231, 743 cm^{-1}

【0215】

実施例102

4-ベンゾイル-N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペラジンカルボキサミド

【化 1 7 4】



IP (YR) : 8274, 2871, 2884, 1634, 1487, 1435, 1258, 1009, 743, 710 cf^{-1}

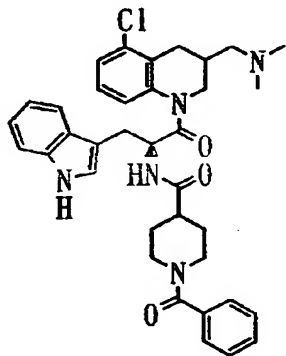
【 0 2 1 6 】

以下の実施例103~104に記載の化合物は実施例1と同様にして合成した。

实施例103

1-ベンゾイル-N-[(1S)-2-[(3R,S)-5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化 1 7 5】



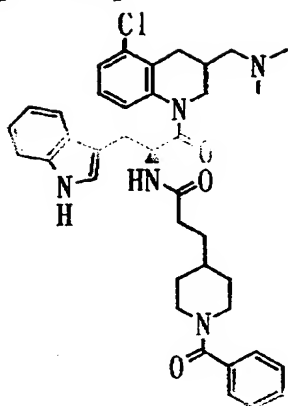
IR(KBr) : 3299, 2944, 1636, 1458, 743cm⁻¹.

MASS (FAB), m/z 626.2 $[(M+H)^+]$

实施例104

3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-N-[(1S)-2-[(3R,S)-5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]プロパンアミド

【化 176】

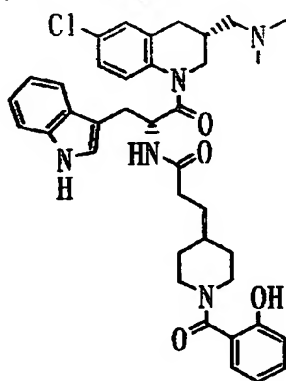
IR(KBr): 3272, 2928, 1636, 1458, 1281, 741 cm^{-1} .MASS (FAB), m/z 654.3 $[(M+H)^+]$

【0217】

実施例105

N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-[1-(2-ヒドロキシベンゾイル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

【化 177】



アセチルサリチル酸 (137mg) のアセトニトリル溶液 (15ml) に HOBt (142mg)、N-[(1R)-2-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]-3-(4-ピペリジニル)プロパンアミド (400 mg) およびWSC (177mg) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した

。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さのメタノール (2ml) および酢酸エチル (2ml) の混合溶液に10%炭酸カリウム水溶液 (2ml) を加え48時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール=4/1) で精製し、精製した非晶状粉末をIPEで洗浄し標題化合物 (134mg) を得た。

IR(KBr) : 3263, 2934, 1632, 1487, 1454, 743 cm^{-1}

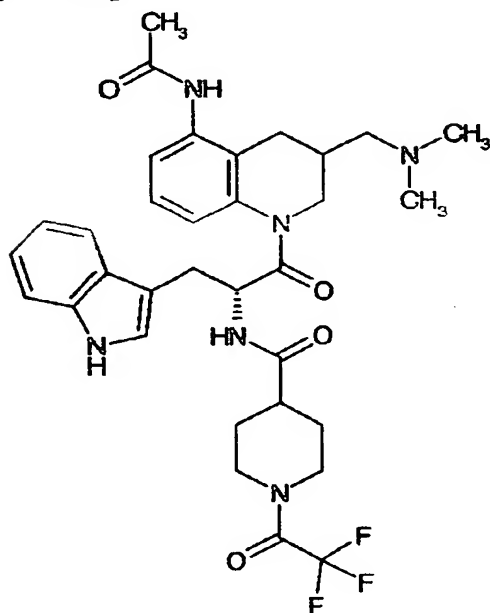
【化 178】

以下の実施例106～107に記載の化合物は実施例1と同様にして合成した。

実施例106

N-[(1R)-2-(5-(アセチルアミノ)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-1-(トリフルオロアセチル)-4-ピペラジンカルボキサミド

【化 178】



IR(KBr) : 3299, 2934, 1686, 1458, 1204, 1175, 1144, 745 cm^{-1} .

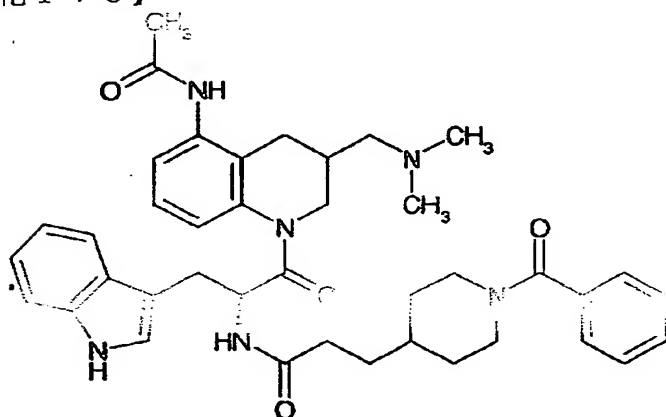
MASS (APC/MASS), m/z 641 $[(M+H)^+]$.

実施例107

N-[(1R)-2-(5-(アセチルアミノ)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラ

ヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)プロパンアミド

【化179】



IR(KBr) : 3272, 2930, 1634, 1456, 1283, 741, 710 cm^{-1} .

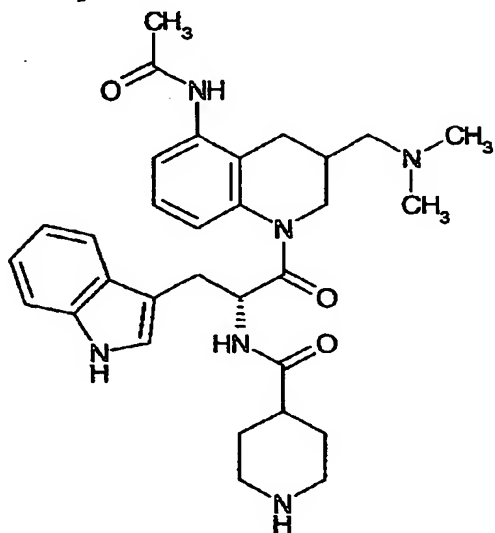
MASS (APC/MASS), m/z 677 $[(M+H)^+]$.

【0219】

実施例108

N-[(1R)-2-(5-(アセチルアミノ)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-ピペラジンカルボキサミド

【化180】



実施例28と同様にして標題化合物を得た。

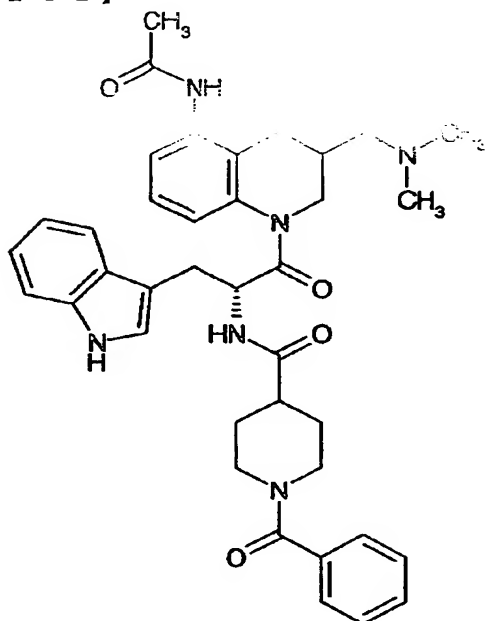
IR(KBr) : 3291, 2934, 1647, 1458, 1202, 1177, 745, 613 cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 545 $[(M+H)^+]$.

実施例109

N-[(1R)-2-(5-(アセチルアミノ)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-1-ベンゾイル-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 181】



実施例79と同様にして標題化合物を得た。

IR(KBr) : 3289, 2944, 1636, 1456, 1283, 789, 743, 710cm^{-1} .

MASS (APCIMASS), m/z 649 $[(M+H)^+]$.

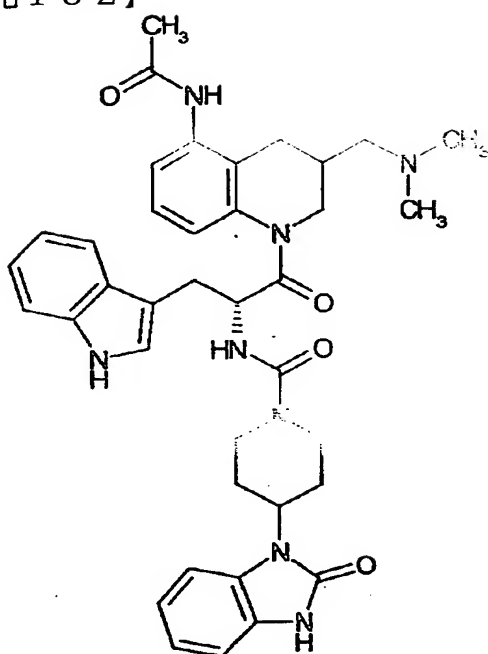
【0220】

以下の実施例110~111に記載の化合物は実施例21と同様にして合成した。

実施例110

N-[(1R)-2-(5-(アセチルアミノ)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-(2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化182】



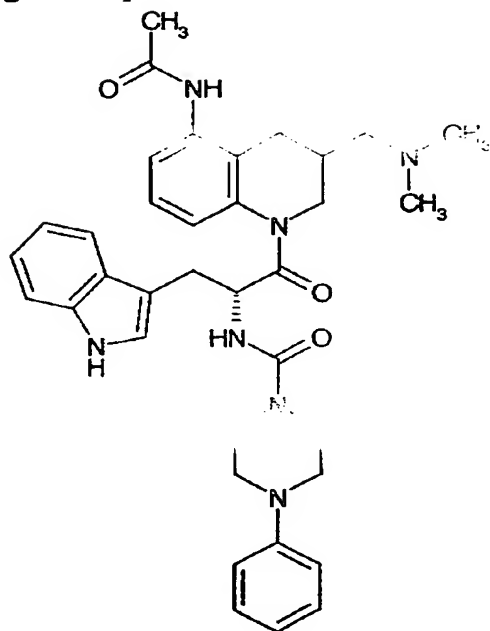
IR(KBr) : 3300, 2944, 14634, 1456, 1233, 995, 743, 694 cm^{-1} .

MASS (APC/MASS), m/z 622 $[(M+H)^+]$.

実施例111

N-[(1R)-2-(5-(アセチルアミノ)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド

【化 183】



IR(KBr) : 3260, 2940, 1694, 1372, 1246, 741 cm^{-1} .

MASS (APC/MASS), m/z 677 $[(M+H)^+]$.

【0221】

製剤例 1

(1) 実施例 1 で得られた化合物	50.0 mg
(2) ラクトース	34.0 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20.0 mg
計	120.0 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機により打錠し、錠剤を得た。

【0222】

実験例 1

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning)、1989年度版に記載の方法に従った。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4) DNAのクローニング

公知のヒトSSTR4 DNAの塩基配列 [Rohrerら、プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA) 90巻、4196-4200頁、1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-1およびS4-2を合成した。S4-1の配列は、

5'-GGCTCGAGTCACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 1) であり、S4-2の配列は、

5'-GGGCTCGAGCTCCTCAGAAGGTGGTGG-3' (配列番号: 2) である。

鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmolずつ加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタギーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行なった。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。

反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、HincIIサイトで開裂したプラスミドpUC118に接続し、コンピテントセルである大腸菌 (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記のRohrerらの報告に記載された配列と完全に一致した。

【0223】

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pA

KKO-111を用いた。pAKKO-111は次のようにして構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417から制限酵素(HindIII)および制限酵素(ClaI)処理によってSR α プロモーターおよびpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348(Naruo, K. et al. バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128巻、256-264頁(1985))から制限酵素(ClaI)および制限酵素(SalI)処理によりジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子(dhfr)を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。

次に、ヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 μ gを制限酵素(XhoI)で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクターpAKKO-111(5.5 kb) 1 μ gを制限酵素(SalI)で消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-hSSTR4を得た。この形質転換体は大腸菌(Escherichia coli) JM109/pA-1-11-hSSTR4と表示した。

【0224】

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4(hSSTR4) DNAのCHO(dhfr⁻)細胞への導入と発現

CHO(dhfr⁻)細胞 1×10^6 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に上記で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA-1-11-hSSTR4、10 μ gをリン酸カルシウム法(Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia社製)で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(

すなわち、d h f r⁺細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR4 受容体発現細胞株を測定用緩衝液〔50 mM トリスー塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム、0.1% BSA、0.2 mg/ml バシトラシン、10 μ g/ml ロイペプチン、1 μ g/ml ペプスタチン、200 units/ml アプロチニン (pH 7.5)〕で希釈し、細胞数を200 μ lあたり 2×10^4 個に調製した。200 μ lをチューブに分注し、5 mM [¹²⁵I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, アマシャム社製) 2 μ lを添加し、25 °C、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10^{-4} M) 2 μ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液〔50 mM トリスー塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム (pH 7.5)〕 (1.5 ml) を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [¹²⁵I] を γ -カウンターで測定した。かくして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、h SSTR4-1-2 を選択した。

【0225】

(4) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (r SSTR4) DNAのクローニング

公知のラット SSTR4 DNAの塩基配列 [Bito.H ら、J. Biol. Chem., 269巻、12722-12730頁、1994年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-3およびS4-4を合成した。

S4-3の配列は、5'-AAGCATGAACACGCCTGCAACTC-3' (配列番号: 3) あり、S4-4の配列は、5'-GGTTTTTCAGAAAGTAGTGGTCTT-3' (配列番号: 4) である。

鋳型としては、Sprague-Dawleyラットから染色体DNAをEasy-DNA™ KIT (インビトロゲン (Invitrogen) 社製) を用いて調製したものを使用した。該DNA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmolずつ加え、TaKaRa LA PCR KIT (タカラ (TaKaRa) 社製) を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行なった。

反応条件は、95℃で30秒間、65℃で2分30秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ（約1.2 kb）のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、ORIGINAL TA CLONING KIT (Invitrogen社製) のベクター (pCRTM2.1 (商品名)) に接続し、コンピテントセルである大腸菌 (*Escherichia coli*) JM109 に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置 ALF DNA シーケンサー (アムシャ社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記のBito.Hらの報告に記載された配列と完全に一致した。

【0226】

(5) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、上記のpAKKO-111を用いた。上記で得られたラット・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 μgを制限酵素 (EcoRI) で消化し、T4 DNA polymerase 処理した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ラット・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μgを制限酵素 (ClaI) で消化、T4 DNA polymerase、およびAlkaline Phosphatase処理し、ラット・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からラット・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-rSSTR4を得た。この形質転換体は大腸菌 (*Escherichia coli*) JM109/pA1-11-rSSTR4と表示した。

(6) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10 % ウシ胎児血清を含む α -MEM 培地 (リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド含有) で 24 時間培養し、この細胞に、上記で得た ラット・SSTR4 DNA 発現プラスミド 1 pA-1-11-rSSTR4、 $10 \mu\text{g}$ をリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10 % 透析ウシ胎児血清を含む α -MEM 培地 (リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド不含) 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr⁺細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を上記記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、rSSTR4-20-25 を選択した。

【0227】

(7) ソマトスタチンレセプター-4 を含有する CHO 細胞膜画分の調製

ヒトおよびラット・ソマトスタチンレセプター-4 発現 CHO 細胞株、hSSTR4-1-2、あるいは rSSTR4-20-25 (1×10^9 個) を 5 mM EDTA を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5) を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 × g で 15 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000 × g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー [25 mM Tris-HCl、1 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、0.1 % BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、 $1 \mu\text{g/ml}$ ペプスタチン、 $20 \mu\text{g/ml}$ ロイペプチン、 $10 \mu\text{g/ml}$ フォスフォラミドン、pH 7.5] に懸濁し、100,000 × g で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80 °C で保存し、使用の都度解凍して用いた。

【 0 2 2 8 】

実験例 2

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 1 (SSTR1) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNA の塩基配列 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89 巻、251-255 頁、1992 年] に基づき、DNA オリゴマー S1-1 および S1-2 を合成した。S1-1 の配列は、5'-GGTCGACCTCAGCTAGGATGTTCCCCAATG-3' (配列番号: 5) であり、S1-2 の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色体 DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-1) を用いた。該 DNA 0.5 ng に前記の DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Pfu DNA ポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該 Pfu DNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で 1 分間、63℃で 1 分間、75℃で 2 分間を 1 サイクルとして、35 サイクル繰り返した。反応液を 1% アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.2 kb) の DNA 断片が特異的に増幅されていた。該 DNA 断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、HincII サイトで開裂した pUC118 に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109 に形質転換した。該 DNA 断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置 ALF DNA シーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入 DNA 断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

【 0 2 2 9 】

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 1 (SSTR1) DNA の発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pA

KKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-07638-5号公報に記載のpTB1417からHind IIIおよびCla I処理によってSR α プロモーターおよびpoly A付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁, 1985年] からCla IおよびSal I処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリヌクレオチドリンターゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

【0230】

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1X10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10 μ gをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR+細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からク

ローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2 mg/mlのバシトラシン、10 μ g/mlのロイペプチン、1 μ g/mlのペプスタチン、200 units/mlのアプロチニン (pH 7.5)〕で希釈し、細胞数を200 μ l当たり 2×10^4 個に調整した。200 μ lをチューブに分注し、5 nM [125 I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, Amersham) 2 μ lを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10^{-4} M) 2 μ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム (pH 7.5)〕 (1.5 ml) を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [125 I] を γ -カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

【0231】

(4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーPT-1およびPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCATGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番号: 7) であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGTTTGG-3' (配列番号: 8) である。ヒト下垂体cDNA (クロンテック社、カタログ番号7173-1) を鋳型として用いた。該cDNA 1 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Taq DNAポリメラーゼ (宝酒造(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、3

0サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株(No. 5およびNo.7)選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373ADNAシーケンサー(アプライドバイオシステム社製)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No.5株のS a l I - B s t P I間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No.7株のB s t P I - S a l I間の360ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No.5株のB s t P I - S a l I断片およびNo.7株のB s t P I - S a l Iを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0232】

(5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAの発現プラスミドの構築

CHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(4)で得られたヒト・SSTR2 cDNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素S a l Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111(5.5 kb)1 μ gをS a l Iで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) JM109/pAC01と表示する。

【0233】

(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10% ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (5) で得た ヒト・SSTR2 cDNA 発現プラスミド pAC01、 $10 \mu\text{g}$ をリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺ 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2 を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9 を選択した。

【0234】

(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR3 cDNA の塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6 巻, 2136-2142 頁, 1992 年] に基づき、DNA オリゴマー、S3-1 および S3-2 を合成した。S3-1 の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 9) であり、S3-2 の配列は、5'-GGTCGACTTTCCC CAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 10) である。鋳型としては、ヒト染色体 DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-1) を用いた。該 DNA 0.5 ng に前記 DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Pfu DNA ポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.3 kb) の DNA 断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0235】

(8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

【0236】

(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 X 10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10 μ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

【0237】

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ (SSTR5) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNA の塩基配列 [Biochem. Biophys. Res. Commun., 195 巻, 844-852 頁, 1993 年] に基づき、DNA オリゴマー、S5-1 および S5-2 を合成した。S5-1 の配列は、5'-GGTCGACCACCATGGAGCCCCCTGTTCCC-3' (配列番号: 11) であり、S5-2 の配列は、5'-CCGTCGACAGCTCTCAGAGCTTGGCTGG-3' (配列番号: 12) である。鋳型としては、ヒト染色体 DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-1) を用いた。該 DNA 0.5 ng に前記 DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Pfu DNA ポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35 サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.1 kb) の DNA 断片が特異的に増幅されていた。前記 (1) 記載の方法により該 DNA 断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0238】

(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 5 (SSTR5) DNA の発現プラスミドの構築

CHO 細胞での発現ベクターとしては、前記 (2) 記載の pAKKO-111 を用いた。前記 (10) で得られたヒト・SSTR5 DNA 断片を有するプラスミド 5 μg を制限酵素 Sal I で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5 をコードする 1.1 kb の DNA 断片を回収した。そして、前記の発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1 μg を Sal I で消化し、ヒト・SSTR5 DNA 断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と 1.1 kb の DNA 断片とを T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形

質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

【0239】

(12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(11)で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10 μ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

【0240】

実験例3 125 I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例1および2で調製した各膜面分を使って、被検物質の受容体結合阻害率(%)を求めた。

膜面分をアッセイ用バッファーで希釈して、3 μ g/mlとし、チューブに173 μ lずつ分注した。被検物質を溶解したDMSO溶液2 μ lと、200 pMの放射標識化ソマトスタチン-14 (125 I-ソマトスタチン-14: アマシャム社製) 25 μ lとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2 μ lと200 pMの 125 I-ソマトスタチン25 μ lとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、100 μ MのソマトスタチンのDMSO溶液2 μ lと200 pMの 125 I-ソマトスタチン-14の溶液25 μ lとを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分間反応させた後、ポリエチレンイ

ミン処理したワットマングラスフィルター（GF-B）を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 γ -カウンターを用いてろ紙上に残った ^{125}I -ソマトスタチン-14の放射活性を測定した。下式を計算して、各被検物質の結合阻害率（%）を求めた。

$$(TB - SB) / (TB - NSB) \times 100$$

SB：化合物を加えたときの放射活性

TB：最大結合放射活性

NSB：非特異結合放射活性

また、被検物質の濃度を変化させて阻害率を求め、結合を50%阻害する被検物質の濃度（ IC_{50} 値）をHillプロットより算出した。

（結果）

実施例番号	IC_{50} (nM)		
	SSTR2	SSTR3	SSTR5
14	0.6	70	300

これより、本発明の化合物（I）またはその塩は、ヒトおよびラットのソマトスタチン受容体結合阻害作用を有することがわかる。

【0241】

【発明の効果】

本発明化合物は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。

したがって、本発明化合物は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常（例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など）、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモンの増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

【0242】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Amine Compounds

<130> B00179

<150> JP 11-286939

<151> 1999-10-07

<160> 12

<210> 1

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCCTCG 28

<210> 2

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG 27

<210> 3

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 3

AAGCATGAAC ACGCCTGCAA CTC 23

<210> 4

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

GGTTTTTCAGA AAGTAGTGGT CTT 23

<210> 5

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCCAATG 30

<210> 6

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT 28

<210> 7

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG 28

<210> 8

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTTGG 26

<210> 9

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC 30

<210> 10

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GGTCGACTTT CCCCAGGCCC CTACAGGTA 29

<210> 11

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC 28

<210> 12

<211> 26

<212> DNA

<213> [Artificial] Sequence

<220>

<223>

<400> 12

CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG 26

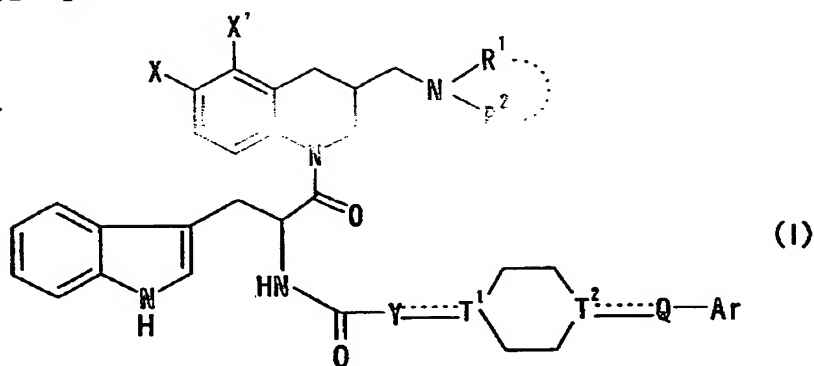
【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、ソマトスタチンに關与する疾患等の予防・治療に有効な化合物を提供する。

【解決手段】式

【化1】



【式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを、XおよびX'の少なくとも一方はフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

R¹およびR²は水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；

YおよびQは同一または異なって結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

T¹およびT²は同一または異なって=C(R⁹)- (R⁹は水素原子、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルキルを示す)、=N-または=C=を示し；

・・・は単結合または二重結合を示し；

Arは置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよいC₃₋₉シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。ただし、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン；6-クロロ-3-(R,S

)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよび1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く]で表される化合物またはその塩。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

{000002934}

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社